Untersuchungen über Koronardurchblutung, Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe, linksventrikuläre Drucke und Herzfrequenz sowie Substratversorgung des stoffwechselgesunden menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Glukagon

Joachim Jehle

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0001

Aus der Kardiologischen Abteilung (Leiter: Prof.Dr.W.Rudolph) der II. Medizinischen Klinik (komm. Direktor: Prof.Dr.M.M. Forell) der Universität München

UNTERSUCHUNGEN ÜBER KORONARDURCHBLUTUNG, SAUERSTOFFAUFNAHME, KOHLENDIOXIDABGABE, LINKSVENTRIKULÄRE DRUCKE UND HERZFREQUENZ SOWIE SUBSTRATVERSORGUNG DES STOFFWECHSELGESUNDEN MENSCHLICHEN HERZENS UNTER DEM EINFLUSS VON GLUKAGON

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Joachim Jehle

aus Zeitz

München 1971

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität

München

Berichterstatter: Prof.Dr. W. Rudolph

Mitberichterstatter: Prof.Dr. M.M. Forell

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 6. 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	METHODIK	5
I.	Untersuchungsgut	5
II.	Blutgewinnung	5
III.	Untersuchungsmethoden	7
	Koronardurchblutung	7
	Sauerstoff- und Kohlendioxidbestimmung	11
	Druck und Frequenz	11
	Glukosebestimmung	12
	Laktatbestimmung	12
	Pyruvatbestimmung	13
	Nicht veresterte Fettsäuren	14
	ß-Hydroxybutyratbestimmung	15
	Acetacetatbestimmung	15
IV.	Definition und Berechnung	16
V.	Statistische Auswertung	18
C.	ERGEBNISSE	19
I.	Koronardurchblutung, Gasstoffwechsel, Druck und Frequenz	19
	Koronardurchblutung	19
	Sauerstoff	23
	Kohlendioxid	26

Respiratorischer Quotient 28
Linksventrikulärer Druck 31
Herzfrequenz 32

II. Kohlenhydrate 34

Glukose 34
Laktat 38
Pyruvat 41
Laktat/Pyruvat-Redoxpotential 43

III. Nicht - Kohlenhydrate 46

Nicht veresterte Fettsäuren 46
ß-Hydroxybutyrat 50
Acetacetat 52
ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat-Redoxpotential 52

IV. Gesamtsauerstoffextraktionsquotient 56

D. DISKUSSION 58

I. Koronardurchblutung, Gasstoffwechsel, Druck und Frequenz 58

II. Kohlenhydrate 71

III. Nicht - Kohlenhydrate 81

IV. Gesamtsauerstoffextraktionsquotient 88

E. ZUSAMMENFASSUNG 90

F. LITERATURVERZEICHNIS 95

A. EINLEITUNG

Schon kurz nach der Entdeckung des Insulins im Jahre 1922 wurde beobachtet, daß die intravenöse Injektion des aus dem Pankreas extrahierten Stoffes vor dem Abfall der Glukosekonzentration im Blut eine Hyperglykämie bewirkt. In weiteren Untersuchungen ließ sich feststellen, daß dieser Blutzucker aus der Leber freigesetzt wird. Man nannte die Substanz auf Grund ihrer Wirkung hyperglykämischer-glykogenolytischer Faktor oder auch Glukagon (40, 145).

Nach den bisherigen klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen scheint dem Glukagon, das von den A-Zellen des Pankreas sezerniert wird, eine physiologische Rolle im Stoffwechsel des Organismus zuzukommen. Es wird als "Hungerhormon" angesehen, das je nach Bedarf und Stoffwechselsituation im Zusammenwirken mit Insulin dem Körper die notwendigen Energiestoffe zur Verfügung stellt (76, 145).

Während die Bedeutung des Hormons im Gesamtstoffwechsel und seine Wirkung auf einzelne Organe, besonders die Leber, recht gut bekannt ist, liegt in der Literatur nur eine begrenzte Anzahl von Untersuchungen über die Wirkung von Glukagon auf den Stoffwechsel des Herzmuskels vor (145).

So berichten BOURASSA und Mitarbeiter von einer Verbesserung

der Laktataufnahme des menschlichen Herzens durch Glukagon bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen (12). GREENBERG und Mitarbeiter konnten während Herzkatheterisationen keine Veränderungen der myocardialen Substratextraktion bei Patienten mit Herzklappenfehlern nachweisen (47).

Die in Tierexperimenten erhobenen Befunde lassen ebenfalls kein einheitliches Verhalten des myocardialen Stoffwechsels nach Glukagon erkennen. CORNBLATH und andere fanden bei Perfusion des isolierten Herzens eine gesteigerte Glykogenolyse und eine Freisetzung von Laktat (21, 22, 65).

Eine signifikante myocardiale Aufnahme von Laktat und Pyruvat ergab sich dagegen aus den Versuchen von SHARMA und Mitarbeitern am intakten Tier (126). Aus den Untersuchungen von REAGAN und Mitarbeitern wiederum läßt sich eine Verschiebung der Substratutilisation des Herzmuskels von den Fettsäuren zu den Kohlenhydraten feststellen (99). Die Ergebnisse von GOLDMAN und Mitarbeitern zeigen keine Veränderungen der Substrataufnahme am Tierherzen (44).

Im Jahre 1960 veröffentlichten FARAH und TUTTLE ihre Experimente an Tieren, in denen sie über eine positiv chronotrope und inotrope Wirkung von Glukagon in Herz-Lungen-Präparaten berichten (39).

Erst in den letzten Jahren wurden diese interessanten Beobachtungen in einer Reihe von Untersuchungen wieder aufgenom-

men und die Ergebnisse dieser Autoren auch am intakten Tier bestätigt (150). Außerdem scheint das Hormon auch die Durchblutung des Herzmuskels zu verbessern und den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen, wie aus den Untersuchungen von PARMLEY und anderen hervorgeht (44, 62, 93, 102).

Die positiv chronotrope und inotrope Wirkung von Glukagon fand sich auch beim Menschen während Herzkatheterisationen (13, 74, 83, 93, 94, 151). Nach BING und GORLIN ist mit einer Steigerung der Koronardurchblutung und des Sauerstoffverbrauches auch am menschlichen Herzen zu rechnen (51, 82, 94).

Daß es sich bei diesen Veränderungen um einen echten Glukagoneffekt handelt, konnten verschiedene Versuche beweisen, in denen die Hormonwirkung auch nach ß-Rezeptorenblockade und Denervierung des Herzmuskels auftrat (42, 51, 80, 93, 134, 147). Dieses neue Wirkungsspektrum des als Stoffwechselhormon bekannten Glukagons hat bereits dazu geführt, daß es in der cardiologischen Therapie eingesetzt wird. So infundierten VANDER-ARK und Mitarbeiter Glukagon bei Patienten im cardiogenen Schock (139); SONNENBLICK und andere verabreichten das Hormon zur Unterstützung der Digitalistherapie bei Patienten mit Herzfehlern und postoperativ nach Klappenersatz (20, 79, 81, 131, 150).

Da sich aus den in der Literatur bekannten Tierexperimenten und den wenigen am menschlichen Herzen vorliegenden Ergeb-

nissen kein klares Bild über die Wirkung von Glukagon ergibt, ist es im Hinblick auf die therapeutische Bedeutung, die dem Hormon in letzter Zeit zukommt, Ziel der vorliegenden Arbeit, den Einfluß von Glukagon auf den Stoffwechsel des menschlichen Herzens zu prüfen.

Deshalb wurde die Konzentration an Sauerstoff, Kohlendioxid und der Substrate Glukose, Laktat, Pyruvat, nicht veresterte Fettsäuren und Ketonkörper im arteriellen und koronarvenösen Blut bestimmt und untersucht, wie sich die myocardiale Substrataufnahme unter dem Einfluß verschiedener Dosierungen zweier Glukagonpräparate verhält und welche Veränderungen das Hormon im oxydativen Stoffwechsel des menschlichen Herzens bewirkt.

Besonderes Interesse galt der Frage, ob im Zusammenhang mit dem cardiotropen Verhalten des Glukagons eine Beeinflussung der Koronardurchblutung zu beobachten ist. Zu diesem Zweck wurden Koronardurchblutung, Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidproduktion sowie Herzfrequenz und Druck im linken Ventrikel zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen.

B. METHODIK

I. UNTERSUCHUNGSGUT

Die Untersuchungen wurden während diagnostischer Herzkatheterisationen an insgesamt 41 stoffwechselgesunden Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen durchgeführt. Um unphysiologische Einflüsse auf die Arbeitsweise des Herzmuskels auszuschalten, erhielten die Patienten weder vor noch während der Untersuchungen Beruhigungsmittel oder Narkotika. Der Eingriff selbst wurde unter Lokalanästhesie durchgeführt.

Alle Patienten hatten in den letzten 12 Stunden vor dem Herzkatheter keine Nahrung mehr zu sich genommen, sodaß eine weitgehend konstante Stoffwechsellage angenommen werden kann.

Den 20 Patienten der ersten zwei Untersuchungsgruppen wurde ein handelsübliches kristallines Glukagonhydrochlorid mit 0,05 E Insulin/mg verabreicht (Glukagon-N). Die übrigen Patienten erhielten ein ebenfalls im Handel befindliches lyophilisiertes Glukagonhydrochlorid mit weniger als 0,05 E Insulin/mg (Glukagon-L).

II. BLUTGEWINNUNG

Bei 15 Patienten (Gruppe I) wurde vor sowie 10, 20 und 30 Minu-

ten nach intravenöser Injektion von 20 µg Glukagon-N/kg Körpergewicht gleichzeitig aus der Arteria femoralis und dem Sinus coronarius Blut entnommen und die Konzentration von Sauerstoff, Kohlendioxid, Glukose, Laktat, Pyruvat und der nicht veresterten Fettsäuren bestimmt.

Unter den gleichen Bedingungen erfolgte die Blutentnahme bei 5 Patienten (Gruppe II) vor sowie 5, 10 und 30 Minuten nach Verabreichung derselben Dosis Glukagon-N und die Analyse auf Sauerstoff, Kohlendioxid, Glukose, Laktat, Pyruvat, nicht veresterte Fettsäuren und die Ketonkörper Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat. Außerdem wurden noch die Herzfrequenz, der linksventrikuläre systolische und enddiastolische Druck registriert und die Koronardurchblutung vor und 10 bzw. 30 Minuten nach Hormoninjektion gemessen.

Zu denselben Zeitpunkten wurden gleiche Untersuchungen an weiteren 5 Patienten (Gruppe III) nach Injektion von 20 µg Glukagon-L/kg Körpergewicht durchgeführt.

Bei einer vierten Gruppe erfolgten die gleichen Messungen zu den genannten Zeitpunkten an 10 Patienten nach Injektion von 50 µg Glukagon-L/kg Körpergewicht (Gruppe IV).

Die Koronardurchblutung wurde bei weiteren 3 Patienten vor bzw. 3 und 11 Minuten nach Injektion von 50 µg Glukagon-L/kg Körpergewicht gemessen, gleichzeitig wurden Blutproben zur Bestimmung von Sauerstoff und Kohlendioxid abgenommen und der systolische

Druck und die Herzfrequenz registriert.

Vor sowie nach einer Infusion von 300 µg Glukagon-L/min über 15 Minuten wurden bei 3 Patienten Koronardurchblutung, Herzfrequenz und systolischer Druck gemessen und Blut zur Bestimmung von Sauerstoff und Kohlendioxid abgezogen.

III. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Koronardurchblutung

Die Messung der Koronardurchblutung (KD) wurde unter Verwendung von ^{133}Xenon nach der von DOUTHEIL und anderen beschriebenen Methode durchgeführt (19, 27, 56, 103, 104).

Danach werden 200 Mikrocurie ^{133}Xenon in physiologischer Kochsalzlösung über einen Katheter direkt in die linke Koronararterie schußartig injiziert.

Da die Diffusion des inerten Gases ausreichend schnell erfolgt, stellt sich zwischen Myocard (C_i) und koronarvenösem Blut (C_v) schnell ein Konzentrationsgleichgewicht ein.

$$C_i = \lambda \cdot C_v \qquad (1)$$

Nach dem FICK'schen Prinzip ergibt sich die pro Zeiteinheit vom Myocard aufgenommene Isotopenmenge:

$$\frac{dQ_i}{dt} = KD \left(C_a - C_v \right) \qquad (2)$$

(1) eingesetzt in (2) ergibt

$$\frac{dQ_i}{dt} = KD \left(C_a - \frac{C_i}{\lambda} \right) \qquad (3)$$

wobei C_a die arterielle Isotopenkonzentration darstellt und λ den Verteilungskoeffizienten zwischen Blut und Gewebe (λ = 0,72). Die Isotopen werden sehr schnell durch die Lungen eliminiert, sodaß nach einer einmaligen Injektion die arterielle Konzentration gleich Null gesetzt werden kann ($C_a = 0$).

$$\frac{dQ_i}{dt} = - KD \frac{C_i}{\lambda}$$

oder

$$\frac{dQ_i}{dt} = - \frac{Q_i \cdot KD}{\lambda \cdot V_i} \qquad (4)$$

Die Gleichung (4) wird nach Integration über die Zeit t mit den Anfangsbedingungen ($C_{i(0)}$) zur Zeit t_0 gelöst:

$$Q_{i(t)} = Q_{i(0)} \cdot e^{-kt} \qquad (5)$$

wobei die Clearancekonstante k eingeführt wurde:

$$k = \frac{KD}{\lambda \cdot V_i} \qquad (6)$$

Zur Lösung der Gleichung (5) wird für t der Wert $T_{1/2}$ bestimmt, d.h. die Zeit, in der der Quotient $Q_{i(t)}/Q_{i(0)}$ auf die Hälfte seines numerischen Wertes absinkt.

Durch Logarithmierung erhält man

$$\ln 1/2 = - k \cdot T_{1/2} \quad .$$

oder

$$k = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \qquad (7)$$

Aus (6) und (7) errechnet sich

$$KD = \frac{\ln 2 \cdot V_i \cdot \lambda}{T_{1/2}} \qquad (8)$$

Da das absolute Herzgewicht nicht zu bestimmen ist, wird die Koronardurchblutung auf 100 g Herzgewebe/min bezogen:

$$KD = \frac{\ln 2 \cdot \lambda \cdot 100}{T_{1/2} \cdot p} \qquad (9)$$

dabei ist p die Dichte des Myocards (p = 1,05), die umgekehrt proportional dem Volumen der aufgenommenen Isotopenmenge V_i ist.

Aus dieser Formel (9) kann durch die Messung der Radioaktivitätsabnahme im koronarvenösen Blut die Koronardurchblutung bestimmt werden:

$$KD = \frac{0{,}693 \cdot 0{,}72 \cdot 100}{1{,}05 \cdot T_{1/2}} \quad (ml/100g.min) \qquad (10)$$

Der Wert $T_{1/2}$ wurde bei den Untersuchungen gleichzeitig mit zwei verschiedenen Methoden gemessen:

a) Mit Hilfe einer extrakorporalen, auf die Herzspitze fixierten Szintillationssonde wurde die Clearancekurve der Isotopen registriert.

b) Nach Aufsättigung des Herzmuskels, d.h. mit Beginn der Auswaschung, wurden außerdem mit 7 Spritzen je 2,5 ccm Blut kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 5 ccm/min aus dem Sinus coronarius entnommen. Noch vor der Isotopeninjektion war eine Blutprobe zur Bestimmung des Leerwertes entnommen worden. Der Inhalt der 1. Spritze wurde verworfen, da er nur die im Katheter befindliche Clearanceflüssigkeit enthält. Das ^{133}Xenon-haltige Blut wurde sofort luftfrei in Küvetten eingebracht, die mit Paraffin beschichtet waren, sodaß kein Gas entweichen konnte. In einer Zählkammer wurden die Impulse pro Minute registriert.

Nach Abzug des Leerwertes wurden die Daten auf halblogarithmisches Papier übertragen. Aus der Geraden durch die eingezeichneten Punkte läßt sich der Wert $T_{1/2}$ ablesen, der zur Errechnung der Koronardurchblutung in die Gleichung (10) eingesetzt wurde.

Sauerstoff- und Kohlendioxidbestimmung

Die Analysen auf Sauerstoff und Kohlendioxid erfolgten nach der Methode von van SLYKE und NEILL (95, 129). Nach Hämolyse des Blutes werden Sauerstoff und Kohlendioxid mit Kaliumferricyanid bzw. Milchsäure in einer evakuierten Kammer ausgetrieben und der Gasdruck bei konstanter Temperatur manometrisch gemessen. Durch Zugabe von Natronlauge absorbiert man Kohlendioxid, während Sauerstoff durch Anthrachinon-ß-sulfonat-Natriumdithionit-Lösung gebunden wird. Aus den einzelnen Druckdifferenzen erhält man die Gasdrucke für Sauerstoff und Kohlendioxid, die dann in Vol% umgerechnet werden. Um eine Verfälschung der Resultate durch Schaumbildung zu verhindern, wird den Lösungen in der Extraktionskammer eine geringe Menge von Octylalkohol zugesetzt.

Für die Bestimmung von Sauerstoff wird eine mittlere Fehlergrenze von 0,8 %, für Kohlendioxid eine von 0,25 % angegeben.

Druck und Frequenz

Mittels Rechtsherzkatheterisation wurden durch Punktion des linken Vorhofes die Drucke im linken Ventrikel gemessen. Aus dem Elektrokardiogramm, das während der Untersuchungen mitgeschrieben wurde, ließ sich die Herzfrequenz bestimmen.

Glukosebestimmung

Das Blut wurde sofort nach der Entnahme enteiweißt. Die Bestimmung der Glukose erfolgte mit Hilfe eines optisch-enzymatischen Testes nach folgender Reaktionsgleichung (128):

$$\text{Glukose} + \text{ATP} \xrightleftharpoons[Mg^{++}]{HK} \text{Glukose-6-phosphat} + \text{ADP}$$

$$\text{Glukose-6-phosphat} + NADP^{+} \xrightleftharpoons{G\text{-}6\text{-}PDH} \text{6-Phosphoglukonsäure} + NADPH + H^{+}$$

Hexokinase (HK) phosphoryliert Glukose mit ATP in Anwesenheit von Magnesiumionen zu Glukose-6-phosphat; dieses wird durch Katalyse der Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) zu 6-Phosphoglukonsäure oxydiert, als Wasserstoffakzeptor dient $NADP^{+}$. Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf seiten der 6-Phosphoglukonsäure. Als Meßgröße dient die Extinktionszunahme des reduzierten NADPH, das in stöchiometrischem Verhältnis zur Glukosekonzentration entsteht.

Der mittlere Fehler dieser Methode liegt bei 0,35 %.

Laktatbestimmung

Nach Enteiweißung des Blutes erfolgt die Laktatbestimmung mit

Hilfe der Laktat-Dehydrogenase (LDH) (58):

$$\text{Laktat} + NAD^+ \xrightleftharpoons{\text{LDH}} \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

Gemessen wird die Extinktionszunahme des NADH, dessen Bildung der Milchsäurekonzentration direkt proportional ist. Das Gleichgewicht liegt weit auf der Seite des Laktat. Durch Alkalisierung des Milieus, Überschuß an NAD^+ und Abfangen der gebildeten Brenztraubensäure mit Hydrazin wird es so verschoben, daß Laktat quantitativ in Pyruvat überführt wird.

Die Laktatbestimmung weist einen mittleren Fehler von 0,47 % auf.

Pyruvatbestimmung

Die Bestimmung der Brenztraubensäure erfolgt ebenfalls im sofort enteiweißten Blut mittels eines optisch-enzymatischen Testes (16):

$$\text{Pyruvat} + NADH + H^+ \xrightleftharpoons{\text{LDH}} \text{Laktat} + NAD^+$$

Laktat-Dehydrogenase (LDH) katalysiert die Wasserstoffübertragung von NADH auf Pyruvat. Die Meßgröße ist hierbei die Extinktionsabnahme des NAD^+. Im sauren Milieu und durch Überschuß von NADH läuft die Reaktion schnell ab und überführt Brenz-

traubensäure quantitativ in Milchsäure.

Die Methode ist mit einem mittleren Fehler von 1,0 % behaftet.

Nicht veresterte Fettsäuren

Die nicht veresterten Fettsäuren (NFS) werden nach der von DOLE und MEINERTZ angegebenen Methode bestimmt (25, 26). Sie beruht auf der Extraktion der Lipide in einem Einphasensystem und anschließend dessen Umwandlung in ein Zweiphasensystem. Dabei wird ein Gemisch von Heptan, Isopropylalkohol, Schwefelsäure und Wasser verwendet. Die nicht veresterten Fettsäuren werden in der oberen Heptanphase mit Natronlauge titriert, als Indikator dient Thymolblau. Die Fettsäuren ab einer Kettenlänge von 14 C-Atomen werden bei dieser Methode praktisch zu 100 % erfaßt.

Die Umrechnung der aus dem Plasma extrahierten Fettsäuren erfolgt nach Bestimmung des Hämatokrit mit der Formel:

$$NFS_{Blut} = \frac{NFS_{Plasma} \cdot (100 - \text{Hämatokrit})}{100}$$

Die Methode weist einen mittleren Fehler von 0,3 % auf.

ß-Hydroxybutyratbestimmung

Die Analyse von ß-Hydroxybutyrat erfolgte nach Enteiweißung des Blutes in einem optisch-enzymatischen Test (152):

$$\text{ß-Hydroxybutyrat} + NAD^+ \xrightleftharpoons{\text{ß-HB-DH}} \text{Acetacetat} + NADH + H^+$$

ß-Hydroxybutyrat wird durch NAD^+ unter Katalyse von ß-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (ß-HB-DH) zu nur 40 % in Acetacetat überführt. Das Gleichgewicht wird durch Alkalisieren des Milieus, einen Überschuß von NAD^+ und Abfangen des Acetacetat als Hydrazon vollständig nach rechts verschoben. Gemessen wird die Extinktionszunahme des entstandenen NADH.

Der mittlere Fehler der Methode liegt bei 0,8 %.

Acetacetatbestimmung

Acetacetat wird nach der Methode von MELLANBY und WILLIAMSON bestimmt (85):

$$\text{Acetacetat} + NADH + H^+ \xrightleftharpoons{\text{ß-HB-DH}} \text{ß-Hydroxybutyrat} + NAD^+$$

Um eine nicht enzymatische Decarboxylierung von Acetacetat zu vermeiden, wird das Blut sofort enteiweißt. Bei einem p_H von 7,0 und einem Überschuß von NADH wird Acetacetat durch die ß-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu etwa 98 % zu ß-Hydroxybuty-

rat reduziert. Dabei wird NADH in äquivalenten Mengen zu NAD^+ oxydiert, dessen Extinktionsabnahme als Meßgröße Verwendung findet.

Der mittlere Fehler der Bestimmung beträgt 1,0 %.

IV. DEFINITION UND BERECHNUNG

Unter myocardialer Aufnahme oder Extraktion versteht man die Differenz zwischen arterieller und koronarvenöser Konzentration, unter Abgabe oder Freisetzung entsprechend die Differenz zwischen koronarvenöser und arterieller Konzentration.

Die prozentuale Extraktion (Proz. Extr.) einer Substanz errechnet sich aus der arterio-koronarvenösen Differenz ($A - V_k$) und der arteriellen Konzentration (A):

$$\text{Proz. Extr.} = \frac{(A - V_k) \cdot 100}{A} \quad (\%)$$

Die myocardiale Utilisation (Util.) ist das Produkt aus arterio-koronarvenöser Differenz und Koronardurchblutung (KD):

$$\text{Util.} = \frac{(A - V_k) \cdot KD}{100} \quad (\text{ml}/100\text{g.min})$$

Der respiratorische Quotient (RQ) ergibt sich aus dem Quotienten der Kohlendioxidabgabe und der Sauerstoffaufnahme:

$$RQ = \frac{(V_k - A)_{CO_2}}{(A - V_k)_{O_2}}$$

Der Anteil der einzelnen Substrate am Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels wird durch den Sauerstoffextraktionsquotienten ausgedrückt, der sich nach folgender Formel berechnet:

$$O_2\text{-Extr.Quot.} = \frac{O_2Ä \cdot (A - V_k)_{Substrat} \cdot 100}{(A - V_k)_{O_2}} \quad (\%)$$

Dabei ist das Sauerstoffäquivalent ($O_2Ä$) diejenige Sauerstoffmenge, die zur vollständigen Oxydation einer Gewichtseinheit eines Substrates benötigt wird.

Für die einzelnen Substrate beträgt das Sauerstoffäquivalent:

1 mg Glukose	0,75 ml O_2
1 mg Laktat	0,75 ml O_2
1 mg Pyruvat	0,64 ml O_2
1 µÄ NFS	0,56 ml O_2
1 µM ß-Hydroxybutyrat	0,10 ml O_2
1 µM Acetacetat	0,095 ml O_2

Aus dem arteriellen und koronarvenösen Blut wurden jeweils die Quotienten Laktat/Pyruvat und ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat gebildet und die Redoxpotentiale dieser Quotientenpaare bestimmt:

$$E'_h = E'_0 - 30,7 \cdot \log \frac{Red}{Ox} \quad (mV)$$

Dabei ist E'_h = Istpotential und E'_0 = Normalpotential bei p_H = 7,0 und 37° C.

E'_0 (Laktat/Pyruvat) = -204 mV (52)

E'_0 (ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat) = -274,4 mV (108)

Die Änderung des Redoxpotentials (ΔE) ergibt sich aus der Formel:

$$\Delta E = E'_h (V_k) - E'_h (A)$$

V. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Bei der statistischen Auswertung wurden die Mittelwerte und deren mittlere Fehler berechnet. Daneben wurden noch die prozentualen Abweichungen der Mittelwerte bezogen auf den Ausgangswert sowie deren mittlere Fehler bestimmt.

Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der t-Test herangezogen; als Signifikanzschranke wurde eine Wahrscheinlichkeit von 95 % ($\alpha = 0,05$) angenommen und ein signifikanter bzw. nicht signifikanter Unterschied zweier Mittelwerte mit P = + bzw. P = - in den Ergebnistabellen angegeben.

Außerdem wurde untersucht, ob sich Korrelationen zwischen arteriokoronarvenöser Differenz und arteriellem Angebot nachweisen ließen ($\alpha = 0,05$).

C. E R G E B N I S S E

I. KORONARDURCHBLUTUNG, GASSTOFFWECHSEL, DRUCK UND FREQUENZ

Koronardurchblutung

Die unter dem Einfluß von Glukagon-N gemessene Koronardurchblutung läßt bei großer Streuung der Einzelwerte keine sicheren Veränderungen des Ausgangswertes von 79,5 ml/100g.min erkennen. Das trifft auch für die Koronardurchblutung nach Verabreichung von Glukagon-L zu, dessen Ausgangswert von 95 ml/100 g.min nur unwesentliche Schwankungen aufweist. Nach 50 µg/kg Glukagon-L deutet sich gegen Ende des Untersuchungszeitraumes ein geringer Abfall um 8,8 % an (Tab. I, Abb. 1).

Die bei 3 Patienten 3 Minuten nach der gleichen Glukagondosis gemessene Koronardurchblutung läßt ebenfalls eine sichere Beeinflussung vermissen. Die Koronardurchblutung, die bei weiteren 3 Patienten am Ende einer 15 Minuten dauernden Infusion von 300 µg/min Glukagon-L bestimmt wurde, zeigt ebenfalls keine deutliche Veränderung, lediglich bei einem Patienten (a) kommt es zu einem Abfall von 91 auf 54 ml/100g.min (Abb. 2).

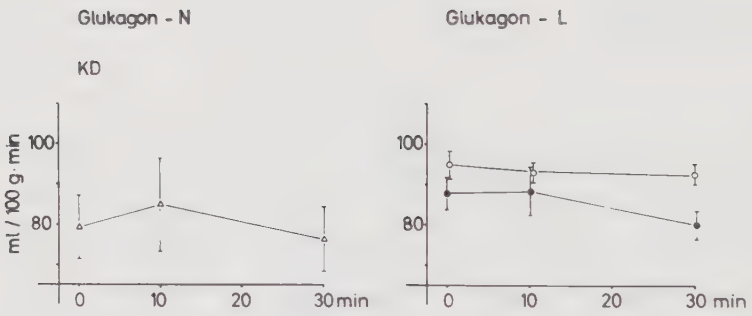


Abb. 1: Einfluß von 20 µg/kg (▵ / ○) bzw. 50 µg/kg (●) Glukagon auf die Koronardurchblutung des menschlichen Herzens (Mittelwert ± s).

Nach keiner der gewählten Dosierungen lassen sich bei zum Teil großen Streubreiten sichere Veränderungen durch das Hormon nachweisen, nach 50 µg/kg Glukagon-L deutet sich nach 30 Minuten ein Abfall an.

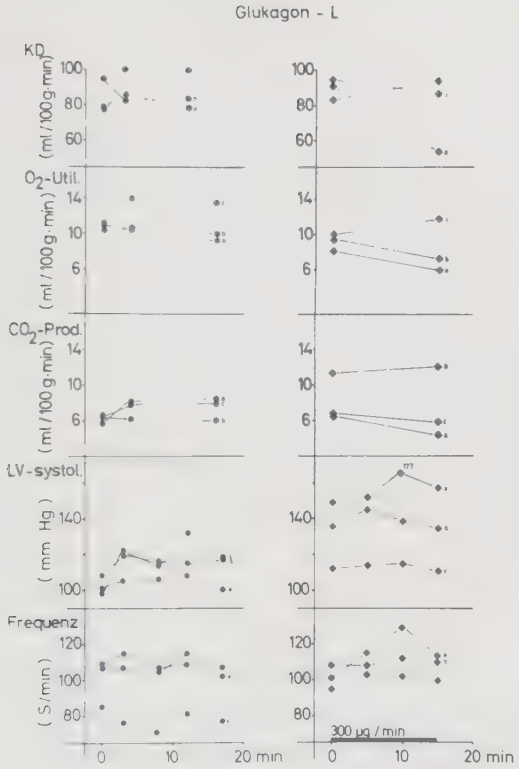


Abb. 2: Einfluß von 50 µg/kg (●) und 300 µg/min (◆) Glukagon auf Koronardurchblutung, Sauerstoffutilisation und Kohlendioxidproduktion sowie systolischen Druck und Herzfrequenz bei jeweils 3 Patienten.

Nach der Infusion kommt es bei einem Patienten (a) zu einem Abfall der Koronardurchblutung, nach der Injektion zeigt ein Patient (c) eine Zunahme. Die anderen Meßgrößen werden nicht sicher beeinflußt, lediglich während der Infusion steigt bei einem Patienten (a) systolischer Druck und Frequenz.

	0'	5'			10'			30'		
Gruppe II	Mittelwert	Mittelwert	mittl.proz. Änd. 5 - 0	P	Mittelwert	mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	Mittelwert	mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
KD (ml/100g.min)	79,50 ± 8,20				85,28 ± 11,67	6,72 ± 6,24	-	76,30 ± 8,37	-2,82 ± 10,12	-
LV-Druck (mmHg)										
systol.	125,40 ± 15,16	125,80 ± 12,34	1,35 ± 2,66	-	118,80 ± 11,48	-4,20 ± 2,79	-	120,40 ± 15,37	-3,92 ± 2,84	-
enddiast.	18,60 ± 5,27	18,80 ± 6,26	-4,79 ± 9,11	-	17,60 ± 4,93	-4,48 ± 3,57	-	15,20 ± 4,91	-21,65 ± 4,06	-
HF (S/min)	90,40 ± 7,05	91,00 ± 8,20	0,37 ± 2,06	-	87,80 ± 8,24	-3,08 ± 2,91	-	85,80 ± 9,28	-5,75 ± 3,34	-
Gruppe III										
KD (ml/100g.min)	94,94 ± 3,60				92,88 ± 2,16	-1,85 ± 2,68	-	92,64 ± 2,59	-2,15 ± 3,70	-
LV-Druck (mmHg)										
systol.	149,80 ± 18,20	153,60 ± 19.58	2,46 ± 2,45	-	147,00 ± 18,34	-1,62 ± 4,76	-	140,60 ± 19,63	-5,81 ± 6,97	-
enddiast.	9,40 ± 0,68	11,40 ± 1,44	20,38 ± 11,03	-	9,00 ± 1,05	-4,64 ± 7,81	-	9,60 ± 1,72	-0,26 ± 12,8	-
HF (S/min)	90,20 ± 4,36	92,20 ± 2,84	2,61 ± 2,34	-	97,00 ± 2,98	8,71 ± 7,09	-	93,80 ± 3,57	5,00 ± 4,83	-
Gruppe IV										
KD (ml/100g.min)	88,26 ± 4,33				88,61 ± 6,04	0,02 ± 4,25	-	80,10 ± 3,65	-8,80 ± 2,96	-
LV-Druck (mmHg)										
systol.	128,89 ± 10,15	135,67 ± 11,81	5,21 ± 3,49	-	134,22 ± 10,79	4,25 ± 2,22	-	127,33 ± 10,69	-1,36 ± 2,18	-
enddiast.	13,38 ± 3,93	11,36 ± 2,88	-11,01 ± 7,43	-	11,38 ± 2,22	-5,05 ± 6,25	-	10,25 ± 1,87	-6,74 ± 15,19	-
HF (S/min)	102,20 ± 4,78	104,30 ± 4,21	2,58 ± 2,01	-	102,50 ± 3,81	1,06 ± 2,99	-	101,20 ± 5,85	-1,07 ± 5,59	-

TABELLE I

Sauerstoff

Signifikante Veränderungen der arteriellen und koronarvenösen Sauerstoffkonzentration lassen sich nach Einwirkung von Glukagon nicht feststellen, bei allen 4 Untersuchungsgruppen ist jedoch eine leichte Abnahmetendenz der arteriellen Konzentration zu beobachten, die sich nicht statistisch sichern läßt. Dies trifft auch für die eher zunehmende Tendenz der koronarvenösen Konzentration zu. Wegen dieses gegensätzlichen Verhaltens zeigt auch die arterio-koronarvenöse Differenz einen leichten Abfall, während die prozentuale Extraktion keine Veränderungen aufweist.

Die Sauerstoffutilisation fällt 30 Minuten nach Injektion von Glukagon-N von 9,8 auf 8,9 ml/100g.min ab. In den ersten 10 Minuten lassen sich dagegen keine Veränderungen erkennen. Unter dem Einfluß von 20 µg/kg Glukagon-L ist eine kontinuierliche Abnahmetendenz des Sauerstoffverbrauches von 10,8 auf 10,0 ml/100g.min, nach 50 µg/kg von 10,9 auf 8,9 ml/100g.min zu erkennen. Eine statistische Sicherung dieser Befunde ist nur in der 4. Gruppe gegeben (Tab. II, Abb. 3).

Auch zu einem früheren Zeitpunkt und nach Glukagoninfusion werden deutliche Veränderungen der Sauerstoffutilisation nicht sichtbar, nur bei 2 Patienten zeigt sich nach Infusionsende ein deutlicher Abfall (Abb. 2).

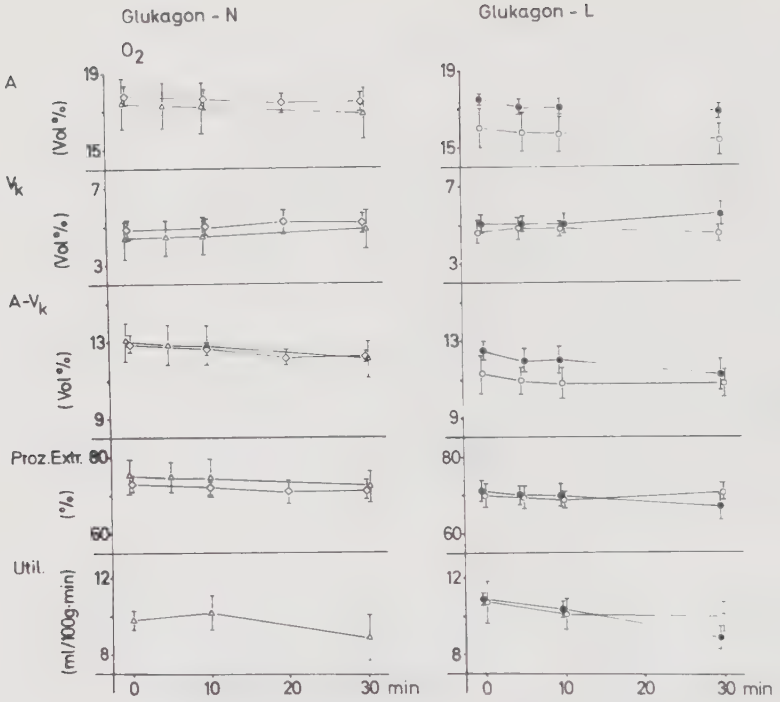


Abb. 3: Einfluß von 20 µg/kg (◇ / △ / ○) und 50 µg/kg (●) Glukagon auf arterielle und koronarvenöse Sauerstoffkonzentration, myocardiale und prozentuale Extraktion und Utilisation (Mittelwert ± s).

Die arterielle Sauerstoffkonzentration zeigt ebenso wie die myocardiale Extraktion eine Abnahmetendenz, während die koronarvenöse Konzentration eher zunimmt. Der Abfall läßt sich auch bei der prozentualen Extraktion und der Utilisation erkennen.

Gruppe I		0' Mittelwert	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 – 0	P	20' Mittelwert	20' mittl.proz. Änd. 20 – 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 – 0	P
A	(vol%)	17,42 ± 0,50	[illegible]	-0,92 ± 0,81	-	17,39 ± 0,48	-2,18 ± 0,85	-	17,41 ± 0,50	-2,16 ± 0,81	-
V_k	(vol%)	4,[illegible] ± 0,44	4,[illegible] ± 0,45	4,98 ± 5,16	-	5,[illegible] ± 0,[illegible]	[illegible] ± [illegible]	-	5,10 ± 0,54	3,27 ± 3,33	-
A – V_k	(vol%)	13,[illegible] ± [illegible]	[illegible] ± [illegible]	-1,[illegible] ± 1,15	-	12,[illegible] ± 0,[illegible]	-5,53 ± 1,[illegible]	-	12,31 ± 0,[illegible]	-4,55 ± 1,68	-
Proz.Extr.	(%)	[illegible] ± [illegible]	[illegible] ± 2,00	-1,03 ± 1,18	-	70,85 ± 2,89	-3,48 ± 1,57	-	71,42 ± 2,55	-2,46 ± 1,45	-

Gruppe II		0' Mittelwert	5' Mittelwert	5' mittl.proz. Änd. 5 – 0	P	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 – 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 – 0	P
A	(vol%)	[illegible] ± [illegible]	17,30 ± 1,24	-0,26 ± 0,39	-	17,22 ± 1,34	-0,97 ± 0,89	-	[illegible] ± [illegible]	-3,12 ± 0,54	-
V_k	(vol%)	[illegible] ± [illegible]	4,42 ± 0,91	1,07 ± 2,72	-	4,46 ± 0,97	1,07 ± 2,61	-	4,80 ± 0,96	10,65 ± 2,16	-
A – V_k	(vol%)	[illegible] ± [illegible]	12,88 ± 1,04	-1,[illegible] ± 1,[illegible]	-	12,76 ± 1,10	-2,16 ± 1,74	-	12,06 ± 1,00	-7,48 ± 1,13	-
Proz.Extr.	(%)	[illegible] ± [illegible]	74,85 ± 4,28	-0,89 ± 0,68	-	74,60 ± 4,89	-1,23 ± 1,07	-	72,09 ± 4,19	-4,50 ± 0,87	-
[illegible]		[illegible] ± [illegible]				10,18 ± 0,88	3,55 ± 6,84		8,88 ± 1,23	-10,30 ± 9,79	-

Gruppe III

A		[illegible] ± [illegible]	15,76 ± 0,97	-1,40 ± 1,51	-	15,66 ± 0,93	-2,00 ± 1,19	-	15,30 ± 0,85	-4,16 ± 1,33	-
V_k	(vol	[illegible] ± [illegible]	4,84 ± 0,59	3,26 ± 8,52	-	4,84 ± 0,38	6,20 ± 10,21	-	4,52 ± 0,41	-1,78 ± 7,70	-
A – V_k	(vol%	[illegible] ± 1,[illegible]	10,92 ± 0,70	-2,47 ± 3,18	-	10,82 ± 0,78	-3,55 ± 3,87	-	10,78 ± 0,72	-3,80 ± 3,47	-
Proz.Extr.		[illegible] ± [illegible]	69,54 ± 2,97	-1,04 ± 3,12	-	68,97 ± 2,09	-1,54 ± 4,03	-	70,40 ± 2,24	0,36 ± 3,25	-
[illegible]		[illegible] ± [illegible]				10,08 ± 0,84	-5,31 ± 4,83	-	10,00 ± 0,75	-5,77 ± 4,82	-

Gruppe IV

A	(vol%)	17,49 ± [illegible]	17,06 ± 0,38	-2,48 ± 1,07	-	17,15 ± 0,42	-2,00 ± 1,28	-	16,74 ± 0,[illegible]	-4,32 ± 1,37	-
V_k	(vol	[illegible] ± [illegible]	[illegible] ± 0,44	2,65 ± 2,46	-	5,11 ± 0,48	2,02 ± 3,44	-	5,50 ± 0,56	10,93 ± 9,51	-
A – V_k	(vol%	[illegible] ± 0,[illegible]	11,94 ± 0,60	-4,48 ± 1,31	-	12,04 ± 0,68	-3,83 ± 2,32	-	11,24 ± 0,77	-10,25 ± 3,98	-
Proz.Extr.	(%)	[illegible] ± [illegible]	69,83 ± 2,64	-2,06 ± 0,73	-	69,98 ± 2,93	-1,96 ± 1,37	-	66,77 ± 3,69	-6,27 ± 3,84	-
[illegible]		1,[illegible] ± [illegible]				10,35 ± 0,37	-4,23 ± 3,50	-	8,91 ± 0,61	-17,85 ± 4,95	+

TABELLE II

Kohlendioxid

Die arterielle Kohlendioxidkonzentration läßt nach Glukagon bei relativ breiter Streuung keine signifikanten Veränderungen erkennen. Alle Untersuchungsgruppen weisen jedoch eine Abfalltendenz auf, die sich unter dem Einfluß von Glukagon-N nur vorübergehend andeutet. Da die koronarvenöse Konzentration ein weitgehend ähnliches Verhalten zeigt, bleibt die koronarvenös-arterielle Kohlendioxiddifferenz unverändert. Das gilt auch für die Kohlendioxidproduktion. Nach 20 µg/kg Glukagon-N und -L lassen sich geringfügige Veränderungen des Ausgangswertes von 6,2 bzw. 7,7 ml/100g.min nachweisen, nach 50 µg/kg Glukagon-L deutet sich ein leichter Abfall von 8,3 auf 7,2 ml/100g.min gegen Ende der Untersuchung an (Tab. III, Abb. 4).

Der Verlauf der Kohlendioxidproduktion zeigt weder zu einem früheren Zeitpunkt noch nach Infusionsende eine sichere Beeinflussung (Abb. 2).

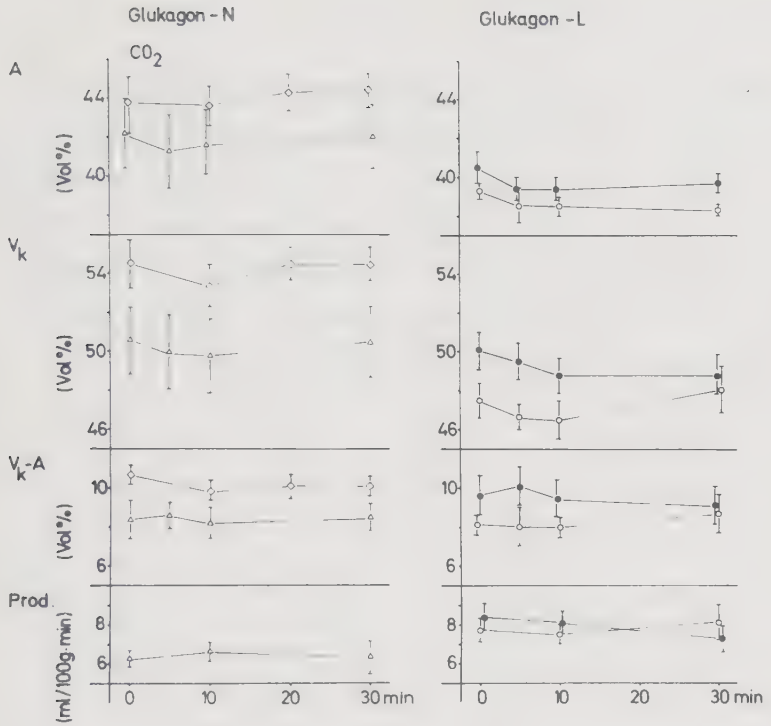


Abb. 4: Einfluß von 20 µg/kg (◇ / △ / ○) und 50 µg/kg (●) Glukagon auf arterielle und koronarvenöse Kohlendioxidkonzentration, myocardiale Freisetzung und Kohlendioxidproduktion (Mittelwert ± s).

Die arterielle und koronarvenöse Konzentration weist eine Abfalltendenz auf, die nach Glukagon-N nur vorübergehend ist. Veränderungen der myocardialen Freisetzung und Produktion sind nicht sicher nachzuweisen.

Respiratorischer Quotient

Das Verhalten des respiratorischen Quotienten erfährt durch Glukagon keine Veränderungen. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes deutet sich bei allen Untersuchungsgruppen eine Anstiegstendenz an. Diese Zunahme wird in der ersten Gruppe, die mit 0,83 den höchsten Ausgangswert aufweist, nicht so deutlich, während sie bei den anderen mit niedrigeren Ausgangswerten stärker ausgeprägt ist (Tab. III, Abb. 5).

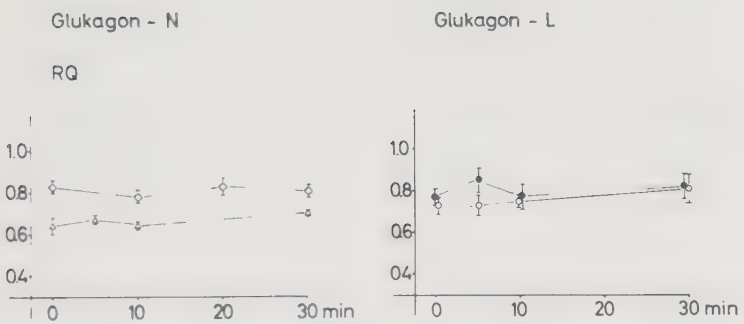


Abb. 5: Einfluß von 20 µg/kg (◇ / △ / ○) und 50 µg/kg (●) Glukagon auf den respiratorischen Quotienten (Mittelwert ± s)

Nach 30 Minuten deutet sich in allen Untersuchungsgruppen ein Anstieg an, der sich nach 50 µg/kg vorübergehend schon nach 5 Minuten zeigt.

KOHLENDIOXID

Gruppe I	0' Mittelwert	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	20' Mittelwert	20' mittl.proz. Änd. 20 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A (vol%)	43,78 ± 1,38	43,61 ± 1,03	0,12 ± 1,40	-	44,38 ± 0,99	1,95 ± 1,53	-	44,44 ± 0,87	2,35 ± 2,31	-
V_k (vol%)	54,54 ± 1,26	53,43 ± 1,14	-1,91 ± 0,89	-	54,57 ± 0,86	0,41 ± 1,46	-	54,50 ± 0,86	0,32 ± 1,64	-
V_k- A (vol%)	10,76 ± 0,45	9,81 ± 0,48	-8,16 ± 3,42	-	10,19 ± 0,63	-5,60 ± 3,66	-	10,06 ± 0,54	-6,31 ± 3,43	-
RQ	0,83 ± 0,03	0,78 ± 0,03	-6,33 ± 3,21	-	0,83 ± 0,04	0,20 ± 3,93	-	0,81 ± 0,03	-1,69 ± 3,42	-

Gruppe II	0' Mittelwert	5' Mittelwert	5' mittl.proz. Änd. 5 - 0	P	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A (vol%)	42,18 ± 1,82	41,32 ± 1,94	-2,10 ± 0,99	-	41,60 ± 1,88	-1,40 ± 0,88	-	42,04 ± 1,74	-0,30 ± 0,52	-
V_k (vol%)	50,62 ± 1,76	49,98 ± 1,89	-1,31 ± 0,56	-	49,82 ± 1,96	-1,64 ± 0,56	-	50,52 ± 1,75	-0,19 ± 0,55	-
V_k- A (vol%)	8,44 ± 1,01	8,66 ± 0,73	4,46 ± 5,45	-	8,22 ± 0,76	-1,31 ± 3,56	-	8,48 ± 0,74	2,11 ± 3,69	-
Prod.(ml/100g.min)	6,19 ± 0,41				6,56 ± 0,49	6,07 ± 4,84	-	6,29 ± 0,86	0,77 ± 9,54	-
RQ	0,64 ± 0,04	0,67 ± 0,02	5,74 ± 5,03	-	0,64 ± 0,02	1,12 ± 4,69	-	0,70 ± 0,01	10,60 ± 5,26	-
Gruppe III										
A (vol%)	39,38 ± 0,48	38,60 ± 0,87	-1,94 ± 2,32	-	38,52 ± 0,54	-2,16 ± 1,19	-	38,34 ± 0,34	-2,61 ± 1,04	-
V_k (vol%)	47,50 ± 0,92	46,66 ± 0,71	-1,71 ± 1,17	-	46,54 ± 0,97	-1,99 ± 1,45	-	47,08 ± 1,15	-0,92 ± 0,80	-
V_k- A (vol%)	8,12 ± 0,56	8,06 ± 0,96	-2,01 ± 4,64	-	8,02 ± 0,53	-0,56 ± 5,86	-	8,74 ± 1,00	7,29 ± 10,15	-
Prod.(ml/100g.min)	7,72 ± 0,62				7,46 ± 0,54	-2,52 ± 5,84	-	8,11 ± 0,93	5,13 ± 10,92	-
RQ	0,73 ± 0,04	0,73 ± 0,05	1,19 ± 7,04	-	0,75 ± 0,03	3,53 ± 6,27	-	0,81 ± 0,07	11,67 ± 10,00	-
Gruppe IV										
A (vol%)	40,56 ± 0,83	39,42 ± 0,60	-2,70 ± 0,80	-	39,41 ± 0,57	-2,69 ± 1,11	-	39,72 ± 0,54	-1,87 ± 1,45	-
V_k (vol%)	50,18 ± 0,91	49,57 ± 0,88	-1,19 ± 0,71	-	48,86 ± 0,93	-2,61 ± 0,91	-	48,88 ± 0,97	-2,56 ± 1,10	-
V_k- A (vol%)	9,62 ± 1,01	10,15 ± 1,00	7,13 ± 4,71	-	9,45 ± 0,96	0,03 ± 5,71	-	9,16 ± 0,98	-3,52 ± 5,74	-
Prod.(ml/100g.min)	8,34 ± 0,71				8,07 ± 0,58	-0,36 ± 6,59	-	7,24 ± 0,72	-12,15 ± 5,74	-
RQ	0,77 ± 0,06	0,85 ± 0,06	11,87 ± 3,83	-	0,78 ± 0,06	3,98 ± 5,42	-	0,82 ± 0,06	8,09 ± 5,30	-

TABELLE III

Linksventrikulärer Druck

Der Verlauf des systolischen Druckes, der bei insgesamt 21 Patienten gemessen wurde, läßt bei relativ großen Streubreiten keine sichere Beeinflussung durch Glukagon erkennen. Eine vorübergehende Anstiegstendenz nach 50 µg/kg Glukagon-L ist jedoch nicht auszuschließen. Der hohe mittlere Ausgangswert der dritten Untersuchungsgruppe von 150 mm Hg zeigt nach 30 Minuten einen leichten Abfall auf 141 mm Hg (Tab. I, Abb. 6).

Die Messung nach 3 Minuten weist ebenso wie der Verlauf des systolischen Druckes während und nach der Glukagoninfusion keine sichere Wirkung des Hormons auf (Abb. 2).

Ein Einfluß von Glukagon auf den enddiastolischen Druck des linken Ventrikels ist nicht zu erkennen. Ob sich die verschieden hohen Ausgangswerte auf den weiteren Verlauf auswirken, läßt sich im Mittel nicht feststellen. Allerdings ist der stetige Abfall des enddiastolischen Druckes von 40 auf 22 mm Hg bemerkenswert, wie er bei einem Patienten mit Aortenstenose nach 50 µg/kg Glukagon-L im Verlauf der Untersuchung zu beobachten war. Auf Grund dieses Verhaltens deutet sich in dieser Gruppe im Mittel ebenfalls ein Abfall an (Tab. I, Abb. 6).

Herzfrequenz

Die Frequenz zeigt nach Verabreichung von 20 µg/kg Glukagon-N und -L keine sicheren Änderungen. Nach 50 µg/kg läßt sich ein vorübergehender Anstieg beobachten, der aber statistisch nicht zu sichern ist (Tab. I, Abb. 6).

Auch nach Messung zu einem früheren Zeitpunkt ist eine Beeinflussung durch Glukagon nicht nachzuweisen. Der Verlauf der Herzfrequenz während der Glukagoninfusion weist lediglich bei einem Patienten (a) einen vorübergehenden Anstieg auf (Abb. 2).

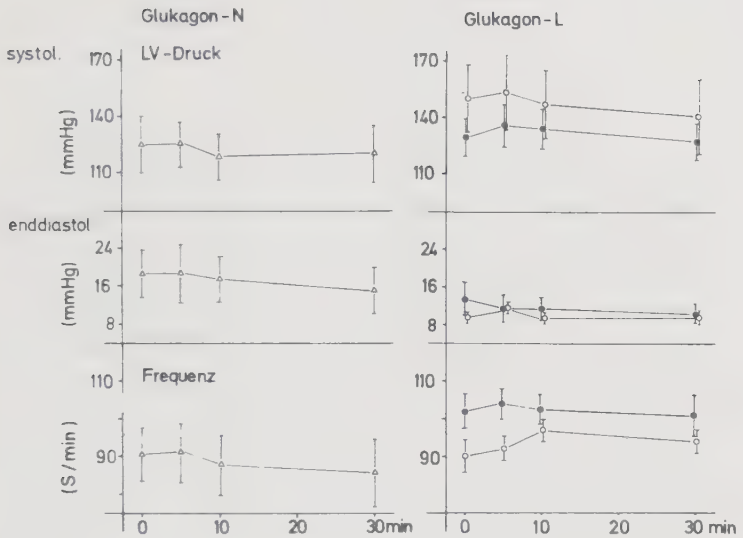


Abb. 6: Einfluß von 20 µg/kg (▵ / o) und 50 µg/kg (●) Glukagon auf systolischen und enddiastolischen linksventrikulären Druck sowie Herzfrequenz (Mittelwert ± s).

Eine vorübergehende Anstiegstendenz des systolischen Druckes nach Glukagon-L ist nicht auszuschließen. Der enddiastolische Druck zeigt lediglich nach 50 µg/kg eine leichte Abnahme.

Die Frequenz läßt ebenfalls keine sicheren Veränderungen erkennen, nach 20 µg/kg Glukagon-L ist nach 10 Minuten ein Anstieg zu beobachten.

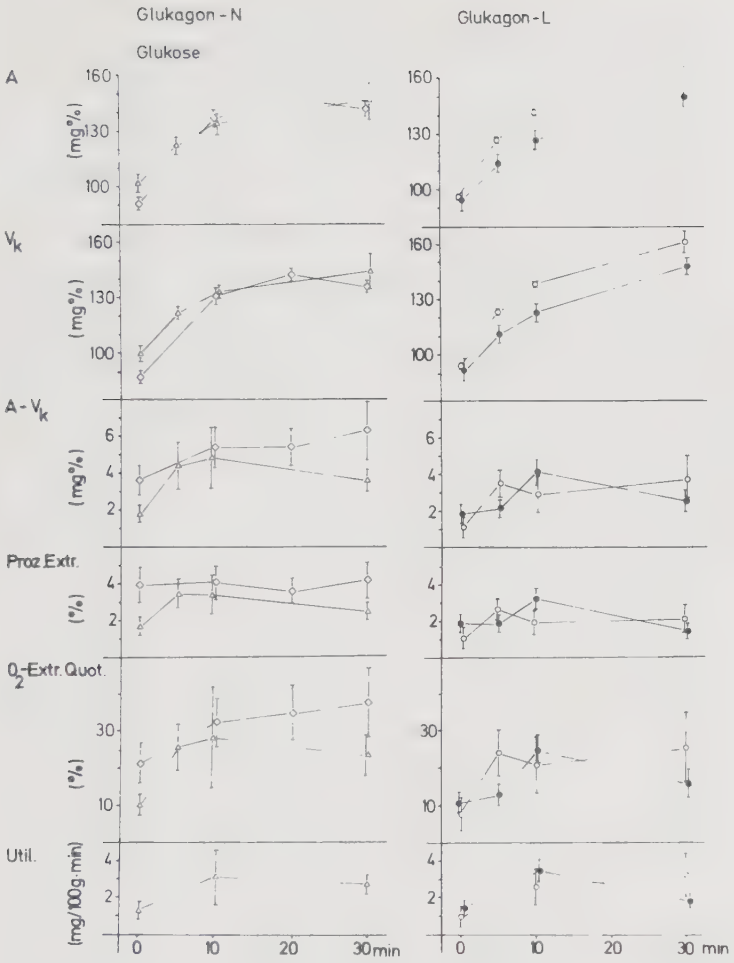
II. KOHLENHYDRATE

Glukose

Die arterielle und koronarvenöse Glukosekonzentration steigt sofort nach Glukagoninjektion signifikant an. Die Ausgangswerte, die im Bereich früherer Untersuchungen an nüchternen Patienten liegen, zeigen eine Zunahme auf Werte zwischen 142 und 165 mg% (6, 106, 113, 117). Die erste Untersuchungsgruppe, bei der die Messung auch 20 Minuten nach Glukagon erfolgte, weist zu diesem Zeitpunkt schon eine Abnahme des Blutzuckeranstieges auf. Die myocardiale Extraktion läßt ebenfalls einen Anstieg erkennen, der sich in den meisten Fällen statistisch sichern ließ. Obwohl sich gegen Ende des Beobachtungszeitraums

Abb. 7: Einfluß von 20 µg/kg (◇ / △ / ○) und 50 µg/kg (●) Glukagon auf die myocardiale Glukoseaufnahme (Mittelwert ± s).

Die arterielle und koronarvenöse Glukosekonzentration zeigt sofort nach Einwirken des Hormons eine signifikante Zunahme, die auch die myocardiale und prozentuale Extraktion sowie der Sauerstoffextraktionsquotient und die Utilisation erkennen lassen.


Glukagon - N
Glukagon - L
Glukose
A
V_k
A - V_k
Proz. Extr.
O_2-Extr. Quot.
Util.
(mg%)
(%)
(mg/100g·min)
160
130
100
6
4
2
30
10
0
10
20
30 min

bei den meisten Gruppen ein Abfall andeutet, liegt der 30-Minutenwertnoch immer deutlich über dem Ausgangsniveau. Die prozentuale Extraktion zeigt einen entsprechenden Verlauf, wenn auch die genannten Veränderungen geringer ausgeprägt sind. Der Sauerstoffextraktionsquotient läßt ebenso wie die myocardiale Aufnahme auch noch nach 30 Minuten eine deutliche Zunahme erkennen. Der Glukoseverbrauch steigt bei allen Untersuchungsgruppen unter dem Einfluß von Glukagon signifikant an. Zwar deutet sich nach 30 Minuten bei der vierten Gruppe schon eine Abnahmetendenz an, doch bleibt die Utilisation noch über dem Ausgangswert (Tab. IV, Abb. 7).

Korrelationen zwischen arteriellem Angebot und myocardialer Aufnahme ließen sich weder vor noch nach Verabreichung von Glukagon nachweisen (106, 113).

GLUKOSE

Gruppe I	0' Mittelwert	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	20' Mittelwert	20' mittl.proz. Änd. 20 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A (mg%)	91,27 ± 2,51	136,93 ± 4,55	50,11 ± 3,33	+	148,47 ± 4,33	62,77 ± 2,58	+	142,27 ± 4,35	55,99 ± 2,60	+
V_k (mg%)	87,67 ± 2,63	131,47 ± 4,71	50,22 ± 3,93	+	143,00 ± 3,98	63,55 ± 2,94	+	135,93 ± 3,31	55,61 ± 2,54	+
A - V_k (mg%)	3,60 ± 0,86	5,47 ± 1,15	57,30 ± 25,54	+	5,47 ± 1,04	70,93 ± 37,53	+	6,34 ± 1,62	133,93 ± 65,01	+
Proz.Extr. (%)	3,96 ± 0,98	4,04 ± 0,86	5,04 ± 18,25	-	3,59 ± 0,68	4,89 ± 23,61	-	4,19 ± 0,97	47,52 ± 40,14	-
O_2-Extr.Quot. (%)	21,39 ± 5,67	32,54 ± 6,77	61,77 ± 26,82	-	34,76 ± 7,42	87,87 ± 43,03	+	37,87 ± 9,83	156,37 ± 75,45	+

Gruppe II	0' Mittelwert	5' Mittelwert	5' mittl.proz. Änd. 5 - 0	P	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A (mg%)	101,80 ± 4,65	122,00 ± 5,18	20,04 ± 2,55	+	133,60 ± 6,04	31,51 ± 4,05	+	147,80 ± 9,92	45,38 ± 7,51	+
V_k (mg%)	100,00 ± 4,32	117,60 ± 3,98	17,85 ± 2,10	+	128,80 ± 4,68	29,24 ± 4,34	+	144,20 ± 10,11	44,18 ± 7,33	+
A - V_k (mg%)	1,80 ± 0,49	4,40 ± 1,29	129,17 ± 76,49	+	4,80 ± 1,74	150,00 ± 79,06	+	3,60 ± 0,60	94,17 ± 37,50	+
Proz.Extr. (%)	1,72 ± 0,46	3,47 ± 0,86	88,87 ± 60,11	+	3,43 ± 1,17	89,46 ± 58,94	+	2,50 ± 0,48	5,43 ± 23,01	-
O_2-Extr.Quot. (%)	10,04 ± 2,93	25,56 ± 6,63	131,98 ± 75,98	+	28,19 ± 10,38	155,19 ± 79,44	+	23,71 ± 5,49	64,37 ± 39,01	+
Util.(mg/100g.min)	1,31 ± 0,54				3,09 ± 1,57	84,23 ± 56,60	+	2,73 ± 0,47	50,03 ± 39,53	-
Gruppe III										
A (mg%)	95,80 ± 1,20	127,20 ± 1,02	32,85 ± 1,78	+	142,00 ± 1,70	48,31 ± 2,49	+	165,60 ± 5,80	73,15 ± 7,55	+
V_k (mg%)	94,80 ± 1,46	123,80 ± 1,53	20,66 ± 1,66	+	139,20 ± 2,13	46,90 ± 2,16	+	162,00 ± 6,14	71,32 ± 8,44	+
A - V_k (mg%)	1,00 ± 0,63	3,40 ± 0,75	116,67 ± 83,33	+	2,80 ± 1,07	75,00 ± 25,00	+	3,60 ± 1,29	75,00 ± 175,00	+
Proz.Extr. (%)	1,05 ± 0,66	2,68 ± 0,61	63,59 ± 62,01	-	1,98 ± 0,75	18,97 ± 15,30	-	2,21 ± 0,79	8,10 ± 91,90	-
O_2-Extr.Quot. (%)	7,40 ± 4,60	24,30 ± 6,59	117,53 ± 89,00	+	20,94 ± 7,81	66,54 ± 21,18	+	25,33 ± 9,32	71,35 ± 177,35	+
Util.(mg/100g.min)	0,98 ± 0,64				2,64 ± 1,05	75,75 ± 15,46	-	3,28 ± 1,19	88,00 ± 188,00	+
Gruppe IV										
A (mg%)	93,90 ± 5,56	113,60 ± 4,92	21,82 ± 1,93	+	127,60 ± 4,65	37,21 ± 2,80	+	150,90 ± 5,05	62,77 ± 5,06	+
V_k (mg%)	92,20 ± 5,70	111,50 ± 5,13	21,79 ± 1,99	+	123,50 ± 4,71	35,35 ± 2,98	+	148,50 ± 4,96	63,40 ± 5,42	+
A - V_k (mg%)	1,70 ± 0,50	2,10 ± 0,50	32,14 ± 37,29	-	4,10 ± 0,75	80,95 ± 41,85	+	2,40 ± 0,67	21,43 ± 43,79	-
Proz.Extr. (%)	1,89 ± 0,53	1,92 ± 0,45	8,46 ± 32,00	-	3,24 ± 0,62	31,43 ± 31,13	+	1,58 ± 0,41	-27,78 ± 25,64	-
O_2-Extr.Quot. (%)	10,46 ± 3,05	12,88 ± 2,82	35,46 ± 37,72	-	24,88 ± 3,96	84,32 ± 42,55	+	15,76 ± 3,78	26,80 ± 43,69	-
Util.(mg/100g.min)	1,50 ± 0,43				3,46 ± 0,58	71,44 ± 39,96	+	1,77 ± 0,43	10,93 ± 42,82	-

TABELLE IV

Laktat

Die arterielle und koronarvenöse Laktatkonzentration läßt unter dem Einfluß von Glukagon keine sicheren Veränderungen des Ausgangswertes erkennen. Gegen Ende der Untersuchung zeichnet sich eine leichte Abfalltendenz ab, die besonders bei der ersten und vierten Untersuchungsgruppe mit hohen Ausgangswerten von 8,3 und 11,8 mg% zum Ausdruck kommt. Durch das gleichartige Verhalten der arteriellen und koronarvenösen Konzentration wird die myocardiale Aufnahme ebensowenig wie der Sauerstoffextraktionsquotient für Laktat nennenswert beeinflußt. Die prozentuale Extraktion weist nach 30 Minuten eher eine ansteigende Tendenz auf. Sichere Veränderungen der Laktatutilisation sind nicht zu beobachten (Tab. V, Abb. 8).

Korrelationen zwischen arteriellem Angebot und myocardialer Extraktion fehlen nur bei der dritten Untersuchungsgruppe, was mit der geringen Anzahl von nur 5 Patienten zu erklären ist (6, 113).

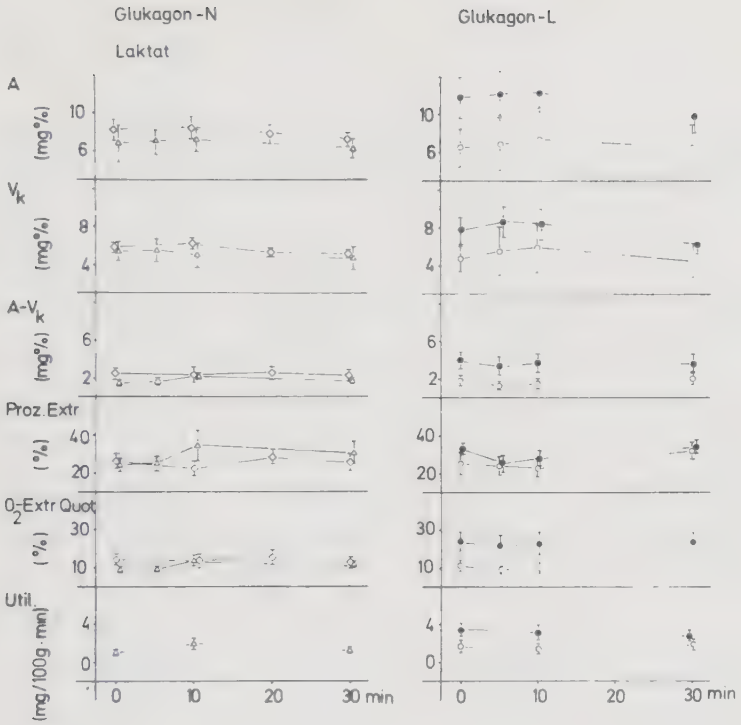


Abb. 8: Einfluß von 20 ug/kg (◇ / △ / ○) und 50 ug/kg (●) Glukagon auf die Laktataufnahme des menschlichen Herzens (Mittelwert ± s).

Bei zum Teil großer Streuung der einzelnen Werte lassen sich keine Veränderungen der arteriellen und koronarvenösen Laktatkonzentration nach Glukagon beobachten. Das Gleiche trifft auch für die abgeleiteten Größen zu, wie myocardiale und prozentuale Extraktion, Sauerstoffextraktionsquotient und Utilisation.

LAKTAT

Gruppe I	0' Mittelwert	1' Mittelwert	1' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	20' Mittelwert	20' mittl.proz. Änd. 20 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A (mg%)	8,27 ± 1,11	8,49 ± 1,22	2,12 ± 1,79	-	7,79 ± 0,98	-4,53 ± 2,11	-	7,14 ± 0,75	-10,98 ± 2,13	-
V_k (mg%)	5,83 ± 0,62	6,19 ± 0,55	8,07 ± 6,75	-	5,29 ± 0,41	-6,84 ± 2,95	-	5,09 ± 0,32	-8,64 ± 4,58	-
A - V_k (mg%)	2,44 ± 0,59	2,29 ± 0,78	-15,24 ± 12,35	-	2,50 ± 0,69	84,04 ± 95,13	-	2,05 ± 0,59	-23,43 ± 17,52	-
Proz.Extr. (%)	26,06 ± 3,96	21,76 ± 4,27	-18,43 ± 11,16	-	27,92 ± 4,22	90,85 ± 100,27	-	24,53 ± 4,74	-15,04 ± 17,85	-
O_2-Extr.Quot. (%)	13,75 ± 3,12	12,95 ± 4,13	-13,63 ± 12,52	-	15,06 ± 3,88	98,21 ± 104,37	-	12,08 ± 3,35	-20,49 ± 18,45	-

Gruppe II	0' Mittelwert	5' Mittelwert	5' mittl.proz. Änd. 5 - 0	P	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A (mg%)	6,82 ± 1,92	7,00 ± 1,28	2,39 ± 4,32	-	7,22 ± 1,15	7,61 ± 5,00	-	6,24 ± 1,09	-7,87 ± 3,84	-
V_k (mg%)	5,26 ± 1,11	5,46 ± 1,22	3,53 ± 8,78	-	5,04 ± 1,29	-6,33 ± 11,69	-	4,60 ± 1,19	-14,41 ± 8,46	-
A - V_k (mg%)	1,56 ± 0,22	1,54 ± 0,21	9,43 ± 22,18	-	2,18 ± 0,32	78,29 ± 70,61	+	1,64 ± 0,18	26,95 ± 40,52	-
Proz.Extr. (%)	23,89 ± 3,48	23,83 ± 3,92	8,37 ± 23,85	-	33,69 ± 8,02	58,94 ± 54,35	-	29,69 ± 5,96	35,35 ± 38,07	-
O_2-Extr.Quot. (%)	8,89 ± 1,06	8,97 ± 0,97	10,34 ± 21,90	-	13,54 ± 3,02	83,70 ± 73,97	+	10,71 ± 1,87	38,70 ± 45,63	-
Util.(mg/100g.min)	1,14 ± 0,18				1,95 ± 0,64	114,07 ± 110,48	+	1,29 ± 0,29	25,09 ± 39,09	-
Gruppe III										
A (mg%)	6,50 ± 1,99	6,92 ± 2,90	-3,10 ± 9,06	-	7,44 ± 3,11	5,12 ± 9,58	-	6,50 ± 2,47	-3,68 ± 10,08	-
V_k (mg%)	4,70 ± 1,39	5,58 ± 2,57	4,37 ± 17,72	-	5,94 ± 2,65	13,09 ± 18,57	-	4,52 ± 1,85	-10,11 ± 14,27	-
A - V_k (mg%)	1,80 ± 0,66	1,34 ± 0,36	-38,87 ± 10,16	-	1,50 ± 0,51	-35,79 ± 15,61	-	1,98 ± 0,65	-16,22 ± 12,68	-
Proz.Extr. (%)	25,49 ± 6,53	24,26 ± 5,43	-38,89 ± 9,15	-	23,63 ± 5,77	-38,47 ± 16,08	-	32,61 ± 4,56	-10,82 ± 5,73	-
O_2-Extr.Quot. (%)	11,07 ± 3,35	8,99 ± 1,90	-37,26 ± 9,57	-	10,26 ± 2,95	-29,75 ± 18,31	-	13,51 ± 3,70	-10,03 ± 16,29	-
Util.(mg/100g.min)	1,72 ± 0,60				1,37 ± 0,47	-38,22 ± 15,31	-	1,81 ± 0,57	-19,51 ± 12,94	-
Gruppe IV										
A (mg%)	11,77 ± 2,25	12,05 ± 2,54	0,70 ± 7,78	-	12,15 ± 2,49	2,32 ± 9,49	-	9,80 ± 1,70	-14,54 ± 6,84	-
V_k (mg%)	7,75 ± 1,49	8,66 ± 1,76	12,38 ± 7,77	-	8,43 ± 1,66	11,38 ± 11,16	-	6,16 ± 0,89	-14,51 ± 8,20	-
A - V_k (mg%)	4,02 ± 0,90	3,39 ± 0,99	-27,26 ± 13,39	-	3,72 ± 1,00	-16,64 ± 9,72	-	3,64 ± 0,95	-8,38 ± 11,09	-
Proz.Extr. (%)	33,31 ± 3,46	24,96 ± 4,48	-32,49 ± 9,94	-	27,66 ± 3,83	-19,51 ± 4,49	-	34,02 ± 3,68	11,30 ± 16,02	-
O_2-Extr.Quot. (%)	24,14 ± 4,95	21,43 ± 6,03	-24,50 ± 13,97	-	23,42 ± 5,99	-13,30 ± 10,38	-	23,80 ± 4,92	2,78 ± 12,11	-
Util.(mg/100g.min)	3,49 ± 0,74				3,16 ± 0,81	-18,64 ± 8,09	-	2,80 ± 0,64	-18,40 ± 8,29	-

TABELLE V

Pyruvat

Unter der Einwirkung von Glukagon lassen sich bei zum Teil recht unterschiedlichem Verhalten der einzelnen Werte keine sicheren Veränderungen der arteriellen und koronarvenösen Pyruvatkonzentration nachweisen. Nach 20 µg/kg Glukagon-L deutet sich ein vorübergehender Abfall der arteriellen Konzentration an, nach 50 µg/kg des gleichen Präparates eher ein Anstieg. Beide Veränderungen lassen sich jedoch statistisch nicht sichern. Die arterio-koronarvenöse Differenz zeigt ebenso wie die prozentuale Extraktion und der Sauerstoffextraktionsquotient ein der arteriellen Konzentration gleichlaufendes Verhalten. Das Ausmaß der kurzfristigen Veränderungen in den abgeleiteten Größen wird noch verstärkt, da die koronarvenöse Konzentration keinerlei Veränderungen aufweist. Ohne wesentliche Beeinflussung durch Glukagon bleibt auch die Utilisation für Pyruvat (Tab. VI, Abb. 9).

Korrelationen zwischen arteriellem Angebot und myocardialer Aufnahme lassen nur die Untersuchungsgruppen mit jeweils 5 Patienten vermissen (6, 113).

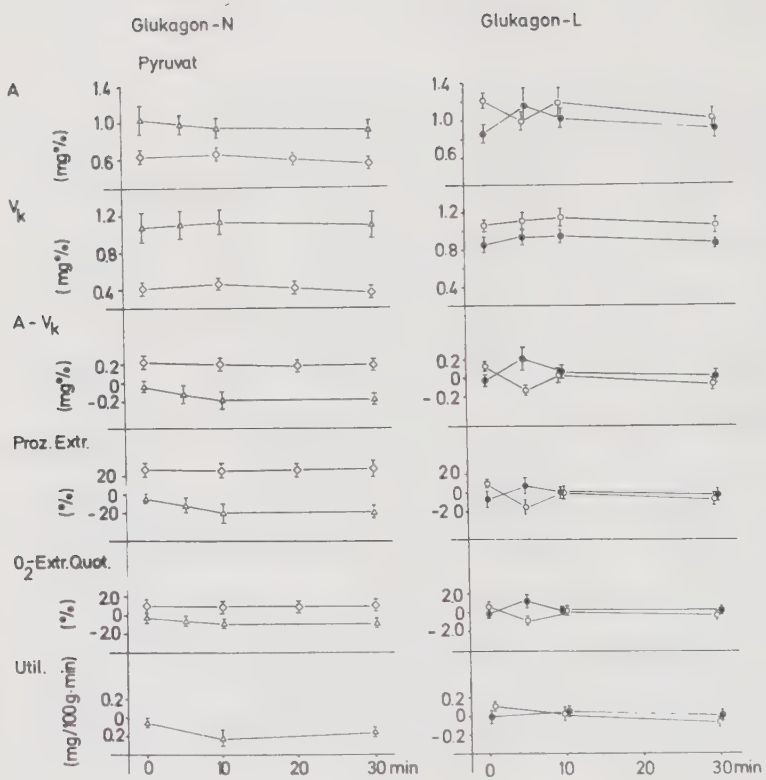


Abb. 9: Einfluß von 20 ug/kg (◇ / △ / ○) und 50 ug/kg (●) Glukagon auf die myocardiale Pyruvataufnahme (Mittelwert ± s).

Nach Verabreichung von Glukagon-N lassen sich keine Veränderungen des myocardialen Pyruvatstoffwech-

Laktat/Pyruvat-Redoxpotential

Die Potentialdifferenz des Substratpaares Laktat und Pyruvat läßt bei sehr unterschiedlichen Ausgangswerten kein einheitliches Verhalten erkennen. In der ersten Untersuchungsgruppe deutet sich ein vorübergehender Anstieg an, der in der zweiten und dritten Gruppe auch noch gegen Ende der Untersuchung nachzuweisen ist. Nach 50 µg/kg Glukagon-L geht dieser Zunahme der Potentialdifferenz ein Abfall voraus. Die genannten Veränderungen sind Ausdruck des veränderten arteriellen Potentials, während das koronarvenöse im wesentlichen unverändert bleibt (Tab. X).

sels erkennen. Nach 20 µg/kg Glukagon-L deutet sich ein vorübergehender Abfall der arteriellen Konzentration an, bei unveränderter koronarvenöser Konzentration ist diese Abnahme auch bei der myocardialen und prozentualen Extraktion und dem Sauerstoffextraktionsquotienten zu beobachten.

Die arterielle Pyruvatkonzentration nimmt nach 50 µg/kg eher vorübergehend zu. Das gilt auch für die koronarvenöse Konzentration und die abgeleiteten Größen.

PYRUVAT

Gruppe I		0' Mittelwert	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	20' Mittelwert	20' mittl.proz. Änd. 20 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A	(mg%)	0,64 ± 0,06	0,66 ± 0,05	6,40 ± 4,35	-	0,60 ± 0,04	-1,29 ± 5,06	-	0,56 ± 0,05	-9,81 ± 4,56	-
V_k	(mg%)	0,42 ± 0,02	0,46 ± 0,02	10,51 ± 4,24	-	0,42 ± 0,03	0,76 ± 4,68	-	0,37 ± 0,03	-10,61 ± 5,69	-
A - V_k	(mg%)	0,22 ± 0,05	0,20 ± 0,05	-27,41 ± 29,32	-	0,18 ± 0,04	-26,62 ± 60,44	-	0,19 ± 0,05	-153,11 ± 184,22	-
Proz.Extr.	(%)	28,30 ± 5,08	25,13 ± 5,55	-29,32 ± 24,27	-	25,98 ± 6,46	-15,57 ± 50,78	-	26,87 ± 8,98	-101,07 ± 160,80	-
O_2-Extr.Quot.	(%)	1,01 ± 0,24	0,98 ± 0,22	-27,53 ± 31,20	-	0,92 ± 0,22	-24,20 ± 65,27	-	0,94 ± 0,26	-175,91 ± 211,98	-

Gruppe II		0' Mittelwert	5' Mittelwert	5' mittl.proz. Änd. 5 - 0	P	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A	(mg%)	1,04 ± 0,15	0,98 ± 0,10	-2,37 ± 10,16	-	0,94 ± 0,11	-3,81 ± 15,18	-	0,91 ± 0,10	-9,67 ± 10,13	-
V_k	(mg%)	1,08 ± 0,16	1,10 ± 0,15	2,95 ± 7,98	-	1,13 ± 0,13	7,22 ± 9,61	-	1,09 ± 0,14	3,05 ± 9,39	-
A - V_k	(mg%)	-0,04 ± 0,03	-0,12 ± 0,09	100,91 ± 107,62	-	-0,19 ± 0,10	114,70 ± 154,45	-	-0,18 ± 0,06	203,93 ± 188,01	-
Proz.Extr.	(%)	-4,08 ± 2,91	-12,20 ± 9,47	156,20 ± 150,80	-	-21,49 ±10,73	233,37 ± 190,48	-	-19,66 ± 4,27	206,64 ± 174,90	-
O_2-Extr.Quot.	(%)	-0,24 ± 0,13	-0,61 ± 0,45	99,07 ± 107,42	-	-0,96 ± 0,50	120,78 ± 156,73	-	-0,95 ± 0,23	225,82 ± 199,09	-
Util.(mg/100g.min)		-0,06 ± 0,02				-0,22 ± 0,09	187,76 ± 216,55	+	-0,16 ± 0,05	306,36 ± 129,08	-
Gruppe III											
A	(mg%)	1,20 ± 0,08	0,98 ± 0,10	-18,25 ± 5,13	-	1,18 ± 0,16	-2,43 ± 6,31	-	1,01 ± 0,11	-16,25 ± 3,83	-
V_k	(mg%)	1,07 ± 0,06	1,12 ± 0,09	4,66 ± 3,86	-	1,15 ± 0,10	7,20 ± 5,27	-	1,07 ± 0,08	-0,45 ± 3,45	-
A - V_k	(mg%)	0,13 ± 0,05	-0,14 ± 0,06	-233,02 ± 76,09	+	0,03 ± 0,08	-60,78 ± 49,47	-	-0,06 ± 0,06	-79,91 ± 47,97	-
Proz.Extr.	(%)	9,98 ± 3,75	-16,43 ± 7,70	-291,15 ± 123,60	+	0,51 ± 5,46	-64,15 ± 50,30	-	-7,66 ± 6,98	-81,17 ± 53,37	-
O_2-Extr.Quot.	(%)	0,71 ± 0,26	-0,83 ± 0,32	-230,78 ± 72,55	+	0,14 ± 0,43	-56,24 ± 51,54	-	-0,32 ± 0,32	-80,90 ± 47,23	-
Util.(mg/100g.min)		0,12 ± 0,05				0,03 ± 0,08	-57,85 ± 50,01	-	-0,05 ± 0,05	-76,40 ± 50,61	-
Gruppe IV											
A	(mg%)	0,85 ± 0,10	1,15 ± 0,19	29,69 ± 8,16	-	1,02 ± 0,12	20,21 ± 5,51	-	0,90 ± 0,10	10,12 ± 10,86	-
V_k	(mg%)	0,87 ± 0,08	0,95 ± 0,09	10,00 ± 5,63	-	0,95 ± 0,07	13,77 ± 8,37	-	0,88 ± 0,04	5,62 ± 6,08	-
A - V_k	(mg%)	-0,02 ± 0,06	0,21 ± 0,13	55,18 ± 203,89	+	0,07 ± 0,07	88,28 ± 93,04	-	0,02 ± 0,07	1,18 ± 63,29	-
Proz.Extr.	(%)	-6,92 ± 7,98	6,87 ± 8,92	-12,47 ± 143,40	-	0,51 ± 7,13	46,02 ± 72,14	-	-3,98 ± 6,78	2,05 ± 58,40	-
O_2-Extr.Quot.	(%)	-0,02 ± 0,36	1,15 ± 0,75	69,23 ± 204,03	+	0,34 ± 0,35	84,81 ± 88,41	-	0,16 ± 0,39	-4,68 ± 74,77	-
Util.(mg/100g.min)		0,00 ± 0,07				0,05 ± 0,06	71,71 ± 79,28	-	0,01 ± 0,06	-1,47 ± 61,03	-

TABELLE VI

NICHT VERESTERTE FETTSÄUREN

Gruppe I	0' Mittelwert	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	20' Mittelwert	20' mittl.proz. Änd. 20 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A (µÄ/100ml)	54,07 ± 3,89	40,87 ± 3,28	-24,01 ± 2,91	+	28,15 ± 1,96	-46,84 ± 2,15	+	22,05 ± 2,05	-58,57 ± 2,69	+
V_k (µÄ/100ml)	40,79 ± 3,33	28,69 ± 2,48	-29,95 ± 3,09	+	18,87 ± 1,33	-51,49 ± 3,20	+	15,76 ± 1,56	-60,22 ± 2,61	+
A - V_k (µÄ/100ml)	13,28 ± 1,18	12,17 ± 1,26	1,53 ± 14,17	-	9,28 ± 1,11	-26,47 ± 9,20	+	6,29 ± 0,91	-51,24 ± 6,94	+
Proz.Extr. (%)	25,16 ± 1,68	30,39 ± 2,86	30,30 ± 15,75	+	32,01 ± 2,78	37,06 ± 14,99	+	27,43 ± 3,02	13,63 ± 11,33	-
O_2-Extr.Quot. (%)	57,33 ± 4,81	54,29 ± 5,81	3,17 ± 13,96	-	42,56 ± 4,84	-22,75 ± 9,22	+	28,73 ± 4,13	-49,22 ± 7,00	+

Gruppe II	0' Mittelwert	5' Mittelwert	5' mittl.proz. Änd. 5 - 0	P	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A (µA/100ml)	56,76 ± 4,84	53,78 ± 3,80	-4,06 ± 5,96	-	52,10 ± 5,67	-6,58 ± 10,70	-	32,30 ± 5,56	-41,69 ± 11,36	+
V_k (µA/100ml)	47,42 ± 4,27	43,90 ± 5,18	-7,22 ± 7,41	-	38,88 ± 3,81	-17,41 ± 5,70	-	22,34 ± 3,93	-52,41 ± 8,19	+
A - V_k (µA/100ml)	9,34 ± 1,51	9,88 ± 1,79	9,96 ± 21,28	-	13,22 ± 2,72	68,65 ± 53,33	-	9,96 ± 1,88	39,53 ± 56,26	-
Proz.Extr. (%)	16,47 ± 2,53	19,33 ± 4,25	15,82 ± 22,35	-	24,50 ± 3,85	65,52 ± 37,54	+	30,97 ± 3,39	114,58 ± 47,84	+
O_2-Extr.Quot. (%)	41,32 ± 6,88	45,70 ± 10,07	11,02 ± 21,10	-	56,55 ± 9,23	69,69 ± 52,26	-	45,94 ± 6,87	49,31 ± 58,94	-
Util.(µA/100g.min)	7,10 ± 1,63				9,31 ± 1,75	86,05 ± 82,15	-	7,56 ± 1,78	63,38 ± 90,06	-
Gruppe III										
A (µÄ/100ml)	61,74 ± 5,11	71,18 ± 4,88	15,97 ± 2,83	-	64,74 ± 4,72	5,62 ± 5,08	-	35,58 ± 4,19	-41,95 ± 5,73	+
V_k (µA/100ml)	46,14 ± 4,05	54,38 ± 4,01	18,45 ± 2,27	-	48,70 ± 3,48	6,30 ± 3,43	-	25,30 ± 3,52	-44,65 ± 7,63	+
A - V_k (µA/100ml)	15,60 ± 1,22	16,80 ± 1,70	9,49 ± 11,48	-	16,04 ± 2,22	3,66 ± 14,53	-	10,28 ± 1,49	-34,10 ± 8,03	+
Proz.Extr. (%)	25,34 ± 0,84	23,64 ± 1,88	-6,15 ± 8,29	-	24,52 ± 2,55	-3,16 ± 9,49	-	29,56 ± 4,43	16,45 ± 16,36	+
O_2-Extr.Quot. (%)	78,08 ± 5,14	88,27 ± 11,74	12,62 ± 12,39	-	83,53 ± 12,12	7,61 ± 13,72	-	52,93 ± 6,21	-31,03 ± 8,64	+
Util.(µA/100g.min	14,94 ± 1,59				14,94 ± 2,11	2,71 ± 16,92	-	9,51 ± 1,36	-35,41 ± 8,38	+
Gruppe IV										
A (µÄ/100ml)	49,60 ± 4,68	58,73 ± 5,52	19,71 ± 6,93	-	52,28 ± 5,98	4,88 ± 8,41	-	31,18 ± 4,87	-38,17 ± 8,21	+
V_k (µÄ/100ml)	32,93 ± 3,83	43,03 ± 5,20	34,27 ± 14,35	-	37,77 ± 5,08	15,15 ± 12,78	-	19,39 ± 3,86	-42,91 ± 10,67	+
A - V_k (µA/100ml)	16,67 ± 1,48	15,70 ± 1,25	-1,14 ± 10,39	-	14,51 ± 1,28	-10,30 ± 7,29	-	11,79 ± 1,47	-29,56 ± 5,36	+
Proz.Extr. (%)	34,88 ± 2,85	28,85 ± 4,09	-15,34 ± 10,36	-	30,66 ± 3,79	-10,92 ± 8,49	-	44,13 ± 5,99	25,27 ± 10,61	+
O_2-Extr.Quot. (%)	75,34 ± 6,71	74,55 ± 5,98	3,54 ± 10,73	-	68,82 ± 6,19	-6,45 ± 7,79	-	58,76 ± 5,54	-19,98 ± 6,85	+
Util.(µA/100g.min	14,50 ± 1,21				12,78 ± 1,27	-10,85 ± 7,27	-	9,44 ± 1,15	-34,98 ± 6,17	+

TABELLE VII

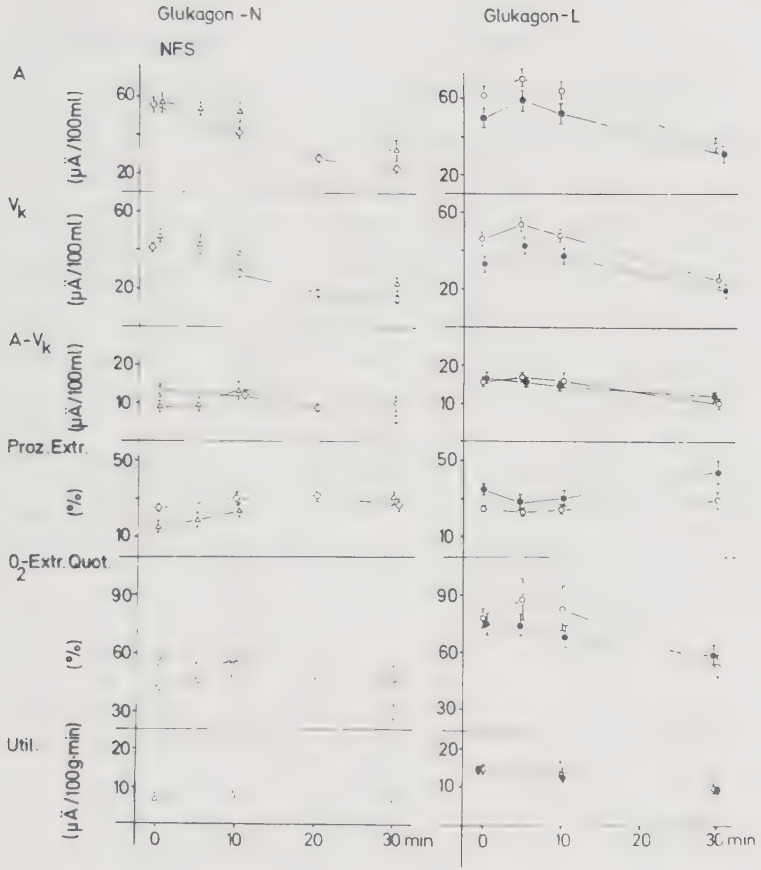
III. NICHT-KOHLENHYDRATE

Nicht veresterte Fettsäuren

Nach Glukagon-N läßt sich ein kontinuierlicher Abfall der arteriellen und koronarvenösen Konzentration der nicht veresterten Fettsäuren beobachten. Dieser Abfall zeigt sich auch nach einem vorübergehenden Anstieg nach Glukagon-L. Die myocardiale Extraktion der nicht veresterten Fettsäuren fällt gegen Ende des Beobachtungszeitraums deutlich ab. In den ersten 10 Minuten nach Glukagon-N sind noch keine deutlichen Veränderungen

Abb. 10: Einfluß von 20 ug/kg (◇ / △ / ○) und 50 ug/kg (●) Glukagon auf den myocardialen Stoffwechsel der nicht veresterten Fettsäuren (Mittelwert ± s).

Nach Glukagon-N zeigt sich ein kontinuierlicher Abfall der arteriellen und koronarvenösen Konzentration, dem nach Glukagon-L ein leichter Anstieg vorausgeht. Die myocardiale Aufnahme, der Sauerstoffextraktionsquotient und die Utilisation weisen im Prinzip ein ähnliches Verhalten auf. Die prozentuale Extraktion nimmt gegen Ende der Untersuchung leicht zu.


Glukagon -N
NFS
Glukagon-L
A
V_k
A-V_k
Proz.Extr.
O_2-Extr.Quot.
Util.
(µÄ/100ml)
(%)
(µÄ/100g·min)
60
20
10
50
90
30
0
10
20
30 min

zu erkennen; das gilt auch für das Verhalten der arterio-koronarvenösen Differenz nach Glukagon-L. Die prozentuale Extraktion zeigt eher eine zunehmende Tendenz, die besonders gegen Ende der Untersuchung deutlich wird. Der Sauerstoffextraktionsquotient verändert sich in den ersten 10 Minuten nicht sicher. In zwei Untersuchungsgruppen kommt es kurzzeitig zu einem nicht signifikanten Anstieg, dem dann ebenso wie in den anderen Untersuchungsgruppen ein Abfall folgt. Der Verlauf der Utilisation für nicht veresterte Fettsäuren weist unter dem Einfluß von Glukagon-N keine sicheren Veränderungen auf, nach Glukagon-L deutet sich nach 30 Minuten eine Abnahme an (Tab. VII, Abb. 10).

Die Abhängigkeit der arterio-koronarvenösen Differenz vom arteriellen Angebot blieb im Prinzip auch nach Glukagon erhalten, lediglich bei den Gruppen mit 5 Patienten fehlte eine strenge Korrelation (9).

β-HYDROXYBUTYRAT

	0'	5'		P	10'		P	30'		P
Gruppe II	Mittelwert	Mittelwert	mittl.proz. Änd.		Mittelwert	mittl.proz. Änd. 10 - 0		Mittelwert	mittl.proz. Änd. 30 - 0	
A (µM/100ml)	68,42 ± 15,78	64,26 ± 14,20	-5,56 ± ,72	-	59,54 ± 14,00	-10,88 ± 6,34	-	41,92 ± 11,70	-35,90 ± 11,77	-
V_k (µM/100ml)	48,68 ± 11,21	47,60 ± 10,80	-,04 ± 5,47	-	39,44 ± 9,21	-16,10 ± 7,97	-	28,72 ± 7,76	-38,06 ± 11,35	-
A - V_k (µM/100ml)	19,74 ± 4,72	16,86 ± 3,39	-14,89 ± 7,05	-	20,10 ± 5,07	1,30 ± 5,54	-	13,20 ± 4,05	-29,94 ± 15,03	-
Proz.Extr. (%)	28,25 ± 1,87	25,63 ± 3,09	-9,99 ± 6,72	-	32,74 ± 3,47	14,84 ± 5,92	-	30,75 ± 2,91	8,86 ± 7,62	-
O_2-Extr.Quot. (%)	16,59 ± 5,05	14,11 ± 3,79	-13,80 ± 7,50	-	17,37 ± 5,58	3,47 ± 4,94	-	11,62 ± 3,94	-24,76 ± 15,56	-
Util.(µM/100g.min)	19,46 ± 4,94				21,75 ± 6,92	9,58 ± 13,44	-	11,88 ± 3,49	-31,73 ± 25,99	-
Gruppe III										
A (µM/100ml)	29,92 ± 5,07	34,36 ± 5,92	15,37 ± 5,23	-	36,02 ± 5,77	20,99 ± 1,63	-	17,98 ± 4,43	-43,08 ± 8,01	-
V_k (µM/100ml)	21,04 ± 3,58	24,60 ± 3,90	17,71 ± 2,95	-	22,22 ± 3,26	7,14 ± 7,33	-	12,86 ± 3,18	-41,35 ± 10,13	-
A - V_k (µM/100ml)	8,88 ± 1,63	9,76 ± 2,16	11,52 ± 15,50	-	13,80 ± 2,71	60,53 ± 16,29	-	5,12 ± 1,37	-43,76 ± 10,19	-
Proz.Extr. (%)	29,40 ± 2,12	27,72 ± 3,56	-4,76 ± 8,90	-	37,98 ± 2,08	33,22 ± 14,51	+	28,50 ± 2,74	1,23 ± 16,15	-
O_2-Extr.Quot. (%)	7,90 ± 1,37	9,09 ± 1,99	14,04 ± 14,94	-	12,86 ± 2,22	66,48 ± 16,65	-	4,72 ± 1,17	-41,42 ± 10,50	-
Util.(µM/100g.min)	8,65 ± 1,87				13,02 ± 2,90	58,08 ± 17,72	-	4,83 ± 1,40	-45,74 ± 9,25	-
Gruppe IV										
A (µM/100ml)	11,23 ± 2,44	10,75 ± 2,36	-2,36 ± 5,75	-	9,96 ± 2,25	-11,01 ± 7,01	-	6,81 ± 1,46	-32,19 ± 8,37	-
V_k (µM/100ml)	7,72 ± 1,58	7,23 ± 1,44	0,84 ± 9,01	-	6,98 ± 1,41	-5,49 ± 8,56	-	4,81 ± 1,01	-29,07 ± 9,82	-
A - V_k (µM/100ml)	3,51 ± 0,93	3,52 ± 0,95	-0,71 ± 9,53	-	2,98 ± 0,94	-21,94 ± 9,05	-	2,00 ± 0,47	-37,28 ± 10,38	-
Proz.Extr. (%)	30,52 ± 3,04	29,83 ± 2,66	4,95 ± 11,81	-	26,67 ± 3,40	-12,36 ± 8,04	-	28,40 ± 3,52	-6,10 ± 13,37	-
O_2-Extr.Quot. (%)	2,82 ± 0,74	2,91 ± 0,75	3,65 ± 9,60	-	2,45 ± 0,71	-19,66 ± 8,36	-	1,75 ± 0,36	-29,26 ± 11,76	-
Util.(µM/100g.min)	3,08 ± 0,85				2,60 ± 0,82	-22,64 ± 9,05	-	1,62 ± 0,41	-41,48 ± 10,46	-

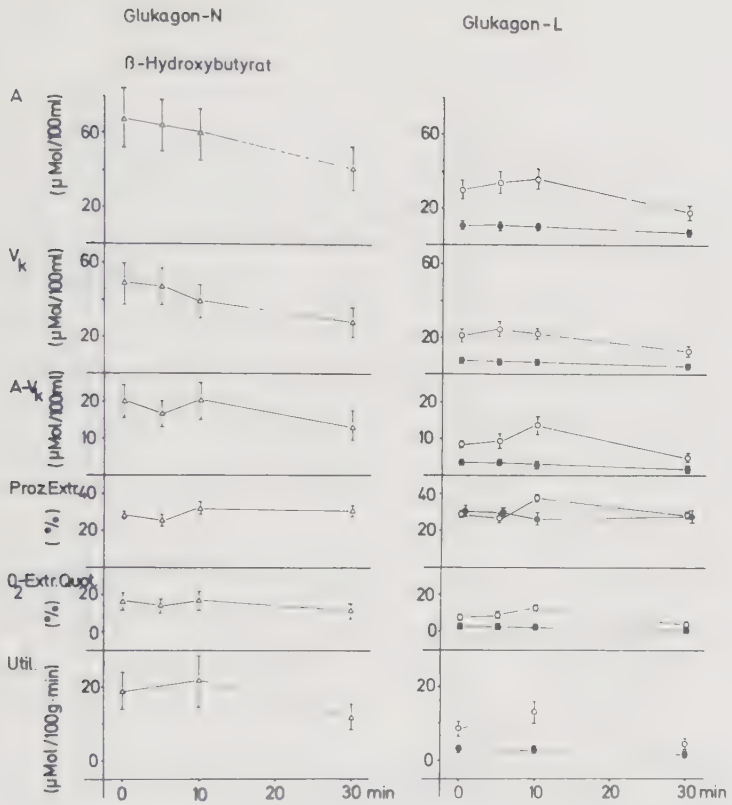
TABELLE VIII

ß-Hydroxybutyrat

Bei relativ großer Streubreite der Einzelwerte und unterschiedlichen Ausgangswerten läßt sich nach Glukagon-N eine abnehmende Tendenz der arteriellen und koronarvenösen Konzentration an ß-Hydroxybutyrat abgrenzen, die nach Einwirken von Glukagon-L erst nach 30 Minuten deutlich wird. Bei der myocardialen Aufnahme scheint besonders gegen Ende des Beobachtungszeitraums ein Abfall zu überwiegen, dem nach 20 µg/kg Glukagon-L eine kurzfristige Anstiegstendenz vorausgeht. Die prozentuale Extraktion wird durch das Hormon nicht beeinflußt. Die Veränderungen des Sauerstoffextraktionsquotienten entsprechen in ihrem Verlauf denen der myocardialen Extraktion. Die Abnahme der Utilisation nach 30 Minuten und der vorübergehende Anstieg in zwei Gruppen ist bei der großen Streuung der einzelnen Werte nur tendenzmäßig zu verstehen (Tab. VIII, Abb. 11).

In allen Untersuchungsgruppen ließen sich Korrelationen zwischen arteriellem Angebot und myocardialer Aufnahme sichern (108, 114).

Abb. 11: Einfluß von 20 µg/kg (▵ / ○) und 50 µg/kg (●) Glukagon auf die myocardiale Aufnahme von ß-Hydroxybutyrat (Mittelwert ± s).



Die arterielle und koronarvenöse Konzentration von ß-Hydroxybutyrat zeigt nach Glukagon-N einen kontinuierlichen Abfall, während myocardiale und prozentuale Extraktion sowie Sauerstoffextraktionsquotient und Utilisation sich nicht sicher verändern.

Nach Glukagon-L ist keine deutliche Beeinflussung des myocardialen Stoffwechsels von ß-Hydroxybutyrat sichtbar, lediglich nach 20 µg/kg deutet sich eine vorübergehende Anstiegstendenz an.

Acetacetat

Eine Beeinflussung der arteriellen und koronarvenösen Konzentration von Acetacetat ist nach Glukagon nicht festzustellen. Das läßt sich auch bei der myocardialen Extraktion beobachten, die ebenso wie die prozentuale Extraktion und der Sauerstoffextraktionsquotient bei größerer Streuung der einzelnen Werte keine sicheren Veränderungen zeigt. Die Utilisation für Acetacetat scheint in den ersten 10 Minuten eher zuzunehmen, im ganzen gesehen ist der myocardiale Verbrauch jedoch unverändert (Tab. IX, Abb. 12).

Korrelationen zwischen arterieller Konzentration und arteriokoronarvenöser Differenz lassen sich nur in der Gruppe mit 10 Patienten sichern (108, 114).

ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat-Redoxpotential

Die Potentialdifferenz des Substratpaares ß-Hydroxybutyrat und Acetacetat zeigt unter dem Einfluß von Glukagon ein unterschiedliches Verhalten. Nach Glukagon-N ist eine vorübergehende Zunahme des relativ niedrigen Ausgangswertes zu beobachten, unter Glukagon-L deutet sich nach beiden Dosierungen eine leichte, zum Teil kurzfristige Abnahme der Potentialdifferenz an (Tab. X).

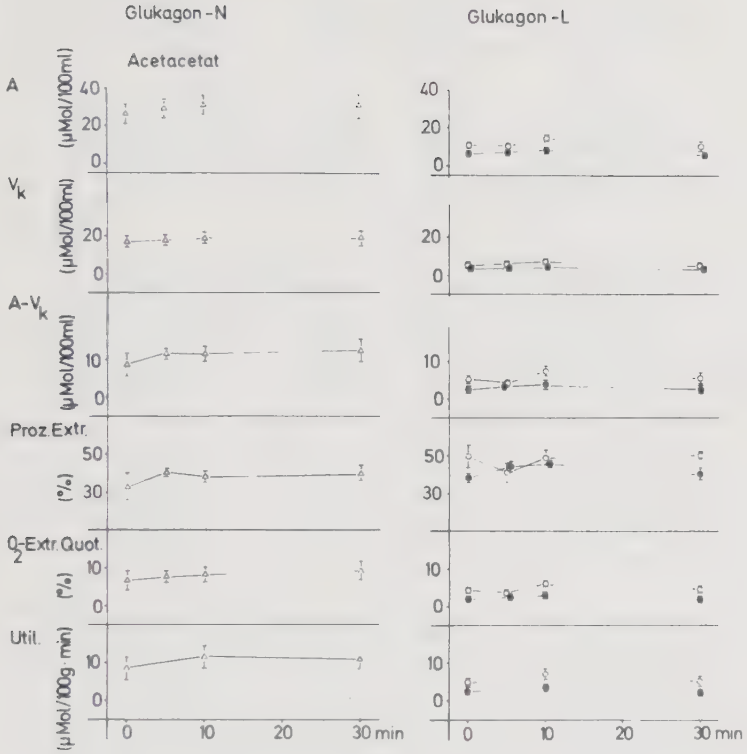


Abb. 12: Einfluß von 20 µg/kg (▵ / ○) und 50 µg/kg (●) Glukagon auf den Acetacetatstoffwechsel des menschlichen Herzens (Mittelwert ± s).

Eine sichere Beeinflussung der arteriellen und koronarvenösen Konzentration von Acetacetat durch Glukagon ist nicht zu erkennen. Das trifft auch für die myocardiale Aufnahme, die prozentuale Extraktion sowie den Sauerstoffextraktionsquotienten und die Utilisation zu.

ACETACETAT

	0'	5'			10'			30'		
Gruppe II	Mittelwert	Mittelwert	mittl.proz. Änd. 5 - 0	P	Mittelwert	mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	Mittelwert	mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
A (µM/100ml)	26,02 ± 4,82	29,12 ± 4,88	16,47 ± 19,31	-	30,48 ± 4,80	20,95 ± 13,64	-	31,28 ± 7,30	25,21 ± 31,74	-
V_k (µM/100ml)	17,06 ± 2,93	17,66 ± 3,33	3,23 ± 11,29	-	19,00 ± 3,23	11,81 ± 5,63	-	18,76 ± 4,26	6,48 ± 13,94	-
A - V_k (µM/100ml)	8,96 ± 2,76	11,46 ± 1,66	267,40 ± 265,10	-	11,48 ± 1,85	198,18 ± 189,21	-	12,52 ± 3,24	368,16 ± 376,21	-
Proz.Extr. (%)	32,72 ± 7,65	40,44 ± 2,25	135,81 ± 130,00	-	37,97 ± 2,88	102,26 ± 101,18	-	39,69 ± 4,26	136,78 ± 138,72	-
O_2-Extr.Quot. (%)	6,89 ± 2,41	8,22 ± 1,28	263,74 ± 259,34	-	8,68 ± 2,06	199,52 ± 187,22	-	9,64 ± 2,59	395,79 ± 395,79	-
Util.(µM/100g.min)	8,58 ± 3,04				11,51 ± 2,93	286,38 ± 279,28	-	10,99 ± 2,62	554,60 ± 575,87	-
Gruppe III										
A (µM/100ml)	10,78 ± 1,62	10,64 ± 1,11	3,32 ± 8,66	-	15,08 ± 2,08	41,99 ± 7,43	-	10,76 ± 2,46	-0,33 ± 16,99	-
V_k (µM/100ml)	5,60 ± 1,10	6,40 ± 1,09	25,24 ± 17,68	-	7,58 ± 1,01	59,05 ± 35,36	-	5,36 ± 1,22	2,30 ± 17,19	-
A - V_k (µM/100ml)	5,18 ± 0,91	4,24 ± 0,43	-10,88 ± 14,93	-	7,50 ± 1,33	48,74 ± 25,10	-	5,40 ± 1,32	11,77 ± 32,14	-
Proz.Extr. (%)	49,70 ± 6,20	41,31 ± 5,06	-15,16 ± 9,44	-	48,68 ± 3,68	4,21 ± 14,25	-	49,92 ± 2,08	6,21 ± 13,17	-
O_2-Extr.Quot. (%)	4,04 ± 0,38	3,57 ± 0,51	-8,96 ± 14,73	-	6,02 ± 0,73	53,46 ± 24,71	-	4,35 ± 0,88	14,61 ± 31,34	-
Util.(µM/100g.min)	4,92 ± 0,85				7,01 ± 1,26	44,60 ± 21,71	-	5,05 ± 1,28	6,77 ± 28,01	-
Gruppe IV										
A (µM/100ml)	6,88 ± 1,30	7,28 ± 1,38	5,29 ± 7,28	-	8,26 ± 1,43	23,11 ± 7,31	-	6,16 ± 0,83	0,52 ± 10,31	-
V_k (µM/100ml)	4,08 ± 0,67	3,88 ± 0,63	-4,90 ± 6,78	-	4,42 ± 0,78	9,20 ± 6,85	-	3,62 ± 0,48	-5,52 ± 6,82	-
A - V_k (µM/100ml)	2,80 ± 0,66	3,40 ± 0,97	31,55 ± 25,80	-	3,84 ± 0,72	58,28 ± 24,34	-	2,54 ± 0,42	13,08 ± 18,75	-
Proz.Extr. (%)	38,49 ± 2,51	44,17 ± 3,30	20,01 ± 14,37	-	45,64 ± 2,22	25,19 ± 13,01	-	40,23 ± 3,55	6,32 ± 8,59	-
O_2-Extr.Quot. (%)	2,01 ± 0,47	2,55 ± 0,59	37,12 ± 26,44	-	2,88 ± 0,51	63,33 ± 23,55	-	1,98 ± 0,27	24,07 ± 19,36	-
Util.(µM/100g.min)	2,47 ± 0,61				3,38 ± 0,64	59,56 ± 27,95	-	2,06 ± 0,38	4,04 ± 18,38	-

TABELLE IX

POTENTIALDIFFERENZ

Gruppe I	0' Mittelwert	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	20' Mittelwert	20' mittl.proz. Änd. 20 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
Laktat/Pyruvat Pot.Differenz (mV)	-0,61 ± 0,56	-0,80 ± 0,79	-187,49 ± 196,95	-	0,09 ± 0,83	428,24 ± 478,94	-	-1,01 ± 1,37	-14,45 ± 175,79	-

Gruppe II	0' Mittelwert	5' Mittelwert	5' mittl.proz. Änd. 5 - 0	P	10' Mittelwert	10' mittl.proz. Änd. 10 - 0	P	30' Mittelwert	30' mittl.proz. Änd. 30 - 0	P
Laktat/Pyruvat Pot.Differenz (mV)	4,21 ± 0,53	5,05 ± 1,33	41,02 ± 50,14	-	8,31 ± 2,45	127,71 ± 86,85	+	7,25 ± 1,17	86,68 ± 42,59	+
ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat Pot.Differenz (mV)	-1,16 ± 1,16	-2,95 ± 0,58	37,43 ± 97,97	-	-1,07 ± 0,38	-37,40 ± 44,56	-	-1,93 ± 0,40	-47,17 ± 31,19	-
Gruppe III										
Laktat/Pyruvat Pot.Differenz (mV)	2,66 ± 0,94	5,78 ± 0,90	-233,35 ± 293,02	-	3,60 ± 1,26	-243,73 ± 220,27	-	6,28 ± 0,74	-230,77 ± 306,29	+
ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat Pot.Differenz (mV)	-4,96 ± 2,03	-2,95 ± 1,30	-35,38 ± 26,62	-	-2,63 ± 1,33	34,65 ± 98,47	-	-4,76 ± 0,55	115,36 ± 112,90	-
Gruppe IV										
Laktat/Pyruvat Pot.Differenz (mV)	6,08 ± 0,97	2,47 ± 1,00	-152,48 ± 100,17	+	4,13 ± 0,77	30,66 ± 70,06	-	6,01 ± 1,07	264,54 ± 278,66	-
ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat Pot.Differenz (mV)	-1,61 ± 0,42	-3,15 ± 0,85	-33,84 ± 135,85	+	-3,96 ± 0,67	-18,65 ± 178,94	+	-2,49 ± 0,70	73,89 ± 92,87	-

TABELLE X

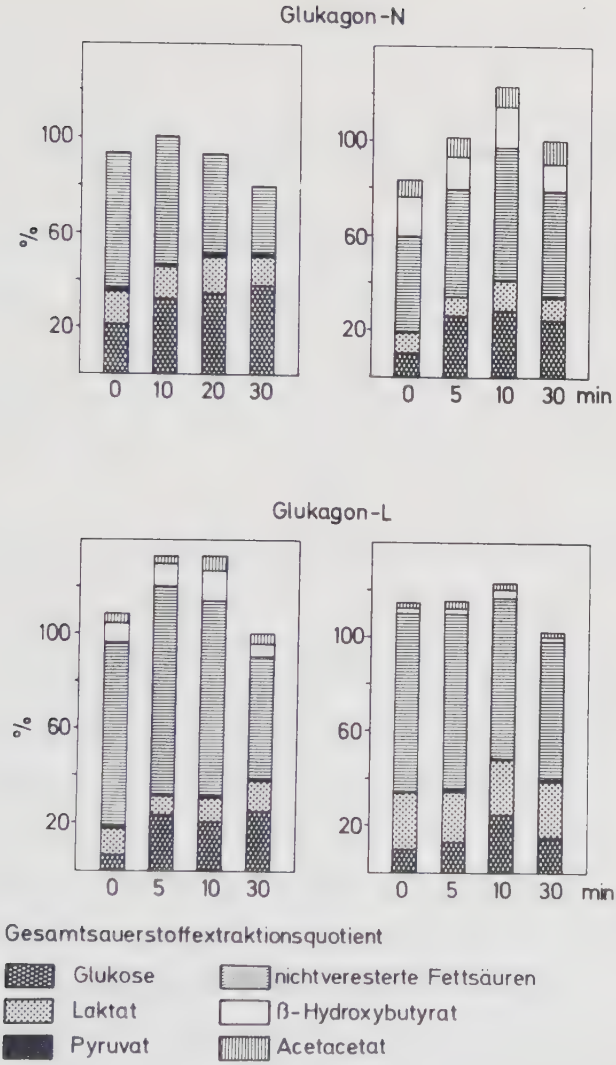
IV. GESAMTSAUERSTOFFEXTRAKTIONSQUOTIENT

Unter der Einwirkung von Glukagon kommt es in den ersten 10 Minuten bei verschiedener Größe der Ausgangswerte zu einer Zunahme des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten. Das Ausmaß dieser Steigerung ist in den einzelnen Untersuchungsgruppen unterschiedlich ausgeprägt. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums fällt der Gesamtsauerstoffextraktionsquotient etwa auf die Höhe des Ausgangswertes zurück.

Der Anstieg ist als Folge der Glukosezunahme am Sauerstoffverbrauch des menschlichen Herzens zu sehen, der nachfolgende Abfall geht auf Kosten der nicht veresterten Fettsäuren bei unveränderter Glukoseextraktion. Eine wesentliche Veränderung der anderen Substrate durch Glukagon ist nicht zu beobachten (Abb. 13).

Abb. 13: Einfluß von Glukagon auf den Anteil der Substrate am Sauerstoffverbrauch des menschlichen Herzens.

Nach Einwirken des Hormons kommt es auf Grund einer vermehrten Glukoseextraktion zu einem vorübergehenden Anstieg des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten, der in den einzelnen Untersuchungsgruppen verschieden ausgeprägt ist. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums wird durch die verminderte Aufnahme der nicht veresterten Fettsäuren bei gleichbleibender Glukoseextraktion das Ausgangsniveau wieder erreicht.


Glukagon-N
100
60
20
%
0 10 20 30
100
60
20
0 5 10 30 min
Glukagon-L
100
60
20
%
0 5 10 30
100
60
20
0 5 10 30 min
Gesamtsauerstoffextraktionsquotient
Glukose
Laktat
Pyruvat
nichtveresterte Fettsäuren
ß-Hydroxybutyrat
Acetacetat

D. D I S K U S S I O N

I. KORONARDURCHBLUTUNG, GASSTOFFWECHSEL, DRUCK UND FREQUENZ

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen läßt sich keine sichere Änderung der Koronardurchblutung, der Sauerstoffutilisation und der Kohlendioxidproduktion durch Glukagon erkennen. Eine Beeinflussung des respiratorischen Quotienten und der linksventrikulären Drucke sowie der Herzfrequenz ist nicht nachzuweisen.

Der geringe Abfall der Koronardurchblutung nach 50 µg/kg Glukagon-L ist wegen der geringen Halbwertszeit des Hormons von 10 Minuten nicht sicher als Glukagoneffekt aufzufassen (40, 145). Das gilt auch für die vorübergehende Anstiegstendenz nach Glukagon-N, denn Schwankungen der Koronardurchblutung in dieser Größenordnung wurden auch vor Verabreichung von Glukagon beobachtet.

Auch zu einem früheren Zeitpunkt konnte in orientierenden Untersuchungen an 3 Patienten keine sichere Zunahme nachgewiesen werden. Der starke Abfall der Koronardurchblutung, wie er bei einem Patienten nach der Glukagoninfusion auftritt, ist ebenfalls nicht eindeutig mit einer Wirkung des Hormons zu erklären, da bei diesem Patienten im Verlauf der Infusion starke Übelkeit auftrat.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Untersuchungen konnten MANCHESTER und Mitarbeiter während Herzkatheterisationen eine Zunahme der Koronardurchblutung von 22 - 31 % nachweisen (82, 94). Bei Herzgesunden fanden GOLDSCHLAGER und Mitarbeiter einen signifikanten Anstieg von 29,5 % nach Glukagoninfusion, bei Patienten mit erworbenen Herzfehlern und koronaren Herzerkrankungen fehlte eine signifikante Zunahme (45).

Zwei der untersuchten Patienten ohne organische Herzerkrankungen zeigten ebenfalls einen Anstieg der Koronardurchblutung. Aber aus den Befunden der anderen Patienten, die zum Teil ein ähnliches Verhalten erkennen lassen, und den Ergebnissen von MANCHESTER und Mitarbeitern scheint eine solche Unterscheidung nicht gerechtfertigt (82, 94).

Eine Steigerung der Koronardurchblutung konnte in Tierexperimenten gleichfalls gefunden werden (44, 62, 82, 94, 102). Nach einer Dosierung von 50 µg/kg Glukagon-L war hier sogar ein Anstieg von 50 % zu beobachten (82), was mit der unterschiedlichen Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Tier und Mensch zu erklären ist, wie sie in anderem Zusammenhang des öfteren auftrat (107, 109, 115).

Die fortlaufende Abfalltendenz der arteriellen Sauerstoffkonzentration ist wohl als Verdünnungseffekt infolge der notwendigen Blutentnahmen aufzufassen. Doch sind diese Veränderungen so gering, daß eine nennenswerte Beeinflussung des Hämatokrit

nicht nachzuweisen war.

Ob die leichte Zunahme der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration und das entgegengesetzte Verhalten der myocardialen Aufnahme als Adrenalineffekt zu deuten sind, läßt sich mit den geringen Änderungen nicht erklären. Auch aus dem Verhalten der prozentualen Extraktion ist keine Adrenalinwirkung abzuleiten, wie sie nach intravenöser Zufuhr dieses Hormons zu erkennen war (110).

Einige Untersucher berichten zwar von einer Stimulierung der Adrenalinsekretion durch Glukagon (66, 121, 125); es erscheint aber zweifelhaft, ob es sich dabei um einen spezifischen Glukagoneffekt handelt (122, 145).

Eine Katecholaminwirkung ist jedoch bei den Patienten nicht auszuschließen, die nach Glukagonverabreichung eine leichte Übelkeit verspürten, die sich in einigen wenigen Fällen bis zum Erbrechen steigerte. Dieser Nebeneffekt, der auch von anderen Autoren beschrieben wird, war nicht bei allen Patienten zu beobachten, nach der höheren Dosierung von 50 µg/kg Glukagon-L trat er etwas häufiger auf (150). Der Verlauf der arteriellen und koronarvenösen Sauerstoffkonzentration bei diesen Patienten führt zu einer Beeinflussung des entsprechenden Mittelwertes.

Mit einem Adrenalineffekt ist auch der Abfall des Sauerstoffverbrauches bei einem Patienten nach der Glukagoninfusion zu

erklären, während die anderen Patienten keine Beeinflussung erkennen lassen.

Die geringe Abnahmetendenz der Sauerstoffutilisation im Mittel ist nicht nur als Ausdruck einer Katecholaminwirkung bei einigen Patienten anzusehen, wahrscheinlich kommt es auch, wie später noch erläutert wird, über die Abnahme der Frequenz und des systolischen Druckes zu diesem Zeitpunkt zu einer entsprechenden Verringerung des Sauerstoffbedarfes.

Eine Beeinflussung der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz konnten in Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen auch MANCHESTER und andere am Menschen nicht finden, es kam bei ihnen zu einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches (45, 82, 94).

In Tierexperimenten konnten diese Befunde durch GOLDMAN und andere im Prinzip bestätigt werden; der Anstieg der Sauerstoffutilisation lag mit 47 % wesentlich höher als in Untersuchungen am Menschen (44, 82, 94, 99, 126).

Den Veränderungen der arteriellen und koronarvenösen Kohlendioxidkonzentration scheint kein direkter Effekt des Glukagons zugrundezuliegen. Durch die nur zum Teil zu beobachtende Übelkeit kommt es zu einer Freisetzung von Adrenalin, die zu einem verstärkten Atemantrieb führt. Diese Befunde lassen sich durch frühere Untersuchungen mit exogenem Adrenalin bestätigen. Die Verstärkung der Hyperventilation durch eine Azidose ist bei den geringen Veränderungen nach Glukagon mit größter Wahrscheinlich-

keit auszuschließen (110, 116).

Da die Übelkeit nach Glukagonzufuhr keine obligate Erscheinung ist, sind die Veränderungen des Mittelwertes der Kohlendioxidkonzentration nur tendenzmäßig zu verstehen.

Eine Beeinflussung der koronarvenös-arteriellen Kohlendioxiddifferenz und der Produktion ist nicht zu beobachten; auch nach Adrenalininjektion führten die wesentlich größeren Veränderungen der arteriellen und koronarvenösen Konzentration zu keinen Änderungen der myocardialen Freisetzung (110).

In der Literatur liegen keine Berichte über das Verhalten der myocardialen Kohlendioxidabgabe nach Einwirken von Glukagon vor. Aus den tierexperimentellen Untersuchungen von REAGAN und Mitarbeitern, die einen Anstieg des respiratorischen Quotienten nachweisen konnten, muß eine Zunahme der Kohlendioxidfreisetzung angenommen werden (99).

Aus den vorliegenden Befunden ist keine wesentliche Veränderung des respiratorischen Quotienten zu erkennen. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes zeigt sich durch den Abfall der myocardialen Sauerstoffaufnahme bei gleichbleibender Kohlendioxidabgabe eine Anstiegstendenz. Wie später noch ausgeführt wird, liegt dieser Zunahme eine vermehrte Kohlenhydratutilisation des durch Glukagon freigesetzten Insulins zugrunde. Jedoch sind diese Substratveränderungen zu gering, um den respiratorischen Quotienten so entscheidend zu beeinflussen, wie es nach intravenöser Insulin-

belastung der Fall war (112).

Eine sichere Beeinflussung des linksventrikulären systolischen Druckes durch die verschiedenen Dosierungen läßt sich nicht feststellen. Nach 50 ug/kg Glukagon-L deutet sich ein vorübergehender Anstieg an, der bei den großen Streubreiten statistisch nicht sicher ist. Das gilt auch für den Abfall nach 20 µg/kg Glukagon-L gegen Ende des Untersuchungszeitraumes. Wahrscheinlich begünstigt der hohe mittlere Ausgangswert von 150 mm Hg diese Tendenz. Das Verhalten des systolischen Druckes, wie es während und nach der Infusion zu beobachten ist, läßt sich wegen der auftretenden Übelkeit nicht mit einem Glukagoneffekt erklären.

Nach den Untersuchungen von SONNENBLICK und anderen steigt der systolische Druck nach Einwirken von Glukagon in Dosen von 5 mg bzw. 50 µg/kg um etwa 7 - 11 % an (45, 74, 82, 92, 131). Nach niederer Dosierung von 1 mg, die etwa der Dosis von 20 µg/kg entsprechen dürfte, fanden PARMLEY und Mitarbeiter keine Veränderung des systolischen Druckes (92).

In Tierexperimenten ließen sich ähnliche Befunde erheben, wenn auch das Ausmaß der Drucksteigerung mit etwa 47 % ungleich größer war als beim Menschen (44, 82, 92, 94).

Die abfallende Tendenz des linksventrikulären enddiastolischen Druckes nach 50 µg/kg Glukagon-L ist Folge des Druckabfalles bei einem Patienten mit hohem Ausgangswert. Ob diesem Verhalten aber

ein spezifischer Glukagoneffekt zugrundeliegt, scheint nicht sicher, denn zwei weitere Patienten mit einem Ausgangswert von 32 bzw. 31 mm Hg lassen nach 20 µg/kg keinen solchen Abfall erkennen. Wahrscheinlich ist bei der niederen Dosierung keine Hormonwirkung zu erwarten (92). Möglicherweise ist aber auch die Tatsache von Bedeutung, daß bei beiden Patienten eine Herzinsuffizienz vorlag. In Untersuchungen am insuffizienten Tierherzen konnten nämlich GOLD und andere im Gegensatz zum suffizienten keine Glukagonwirkung feststellen (43, 73). STAUCH und Mitarbeiter bestätigten diese Beobachtungen in Untersuchungen am menschlichen Herzen durch Messung des Herz- und Schlagindex (133).

Aus den Befunden anderer Autoren ergibt sich kein einheitliches Bild über den Verlauf des enddiastolischen Druckes unter dem Einfluß von Glukagon. Während von einigen ein geringer Abfall beobachtet wird (74, 83), zeigen sich bei anderen keine Veränderungen (47, 82, 93, 94, 151).

Experimente am Tierherzen dagegen weisen einen eindeutigen Abfall des enddiastolischen Druckes unter der Wirkung von Glukagon auf (42, 82, 98, 126).

Eine sichere Beeinflussung der Herzfrequenz durch die verschiedenen Glukagondosierungen läßt sich nicht erkennen. Die Zunahme der mittleren Frequenz nach 20 µg/kg Glukagon-L dürfte auf einer vorübergehenden Übelkeit bei einem Patienten mit folgender Adrenalinfreisetzung beruhen. Der hier zu beobachtende Frequenz-

anstieg von fast 30 Schlägen pro Minute führt zu einer entsprechenden Veränderung des Mittelwertes in dieser Gruppe, während die anderen Patienten keine Beeinflussung der Frequenz zeigen.

Bei Patienten mit bradycarden Rhythmusstörungen konnten AVENHAUS und Mitarbeiter nach Injektion von 3 mg Glukagon keine Veränderungen der Vorhoffrequenz beobachten (4). Auch STAUCH und Mitarbeiter fanden bei ihren Patienten keinen nennenswerten Anstieg der Herzfrequenz (133). Die Ergebnisse anderer Autoren lassen eine zum Teil nur vorübergehende, flüchtige Zunahme der Frequenz um etwa 10 % erkennen (45, 47, 74, 82, 83, 93, 94, 131, 151).

In Tierexperimenten zeigte sich auch nach niederen Dosierungen eine Frequenzsteigerung, die zwischen 10 und 60 % liegen soll (39, 42, 44, 78, 81, 82, 88, 99, 102, 126, 134, 146).

Neben dem positiv chronotropen Effekt scheint Glukagon eine ausgesprochene antiarrhythmische Wirkung zuzukommen (4, 20, 45, 74, 79, 81, 93, 134, 151). Mit den vorliegenden Untersuchungen lassen sich diese Befunde nicht direkt bestätigen, da keine Frequenzsteigerung zu beobachten war. Das Verhalten einiger Patienten deutet aber darauf hin, daß unter dem Einfluß von Glukagon mit einer Abnahme der vor Versuchsbeginn aufgetretenen Extrasystolen zu rechnen ist.

Es ist bis jetzt noch nicht vollständig geklärt, wie es durch Glukagon zu einer Erhöhung der Frequenz kommt. Die meisten Au-

toren nehmen eine Aktivierung der Adenylzyklase an, die zur Bildung von zyklischem 3',5'-AMP führt (42, 80, 147). Dieses zyklische Nukleotid scheint mit den ß-Rezeptoren identisch zu sein. Es wird sowohl von den Katecholaminen als auch von Glukagon über den gleichen Aktivierungsmechanismus gebildet (145). Die Glukagonwirkung ist durch ß-Rezeptorenblocker jedoch nicht zu beeinflussen; man nimmt deshalb verschiedene, für die beiden Hormone spezifische Angriffspunkte an den ß-Rezeptoren an (45, 72, 88, 93, 134). Nach WHITEHOUSE und Mitarbeitern werden die Aktionen des Sinusknotens direkt durch Glukagon beeinflußt. Ob aber diese Befunde auf den intakten Organismus übertragen werden können, wird von den Autoren selbst in Frage gestellt (44).

Die Untersuchungen anderer Autoren lassen erkennen, daß Glukagon nicht nur positiv chronotrop, sondern auch positiv inotrop wirkt (150). So ließ sich nach Injektion von 50 µg/kg oder 2 bis 5 mg Glukagon ein Anstieg des Schlagvolumens (83, 131, 151), des cardialen Auswurfes (13, 74, 83, 151) und der systolischen Auswurfrate (13, 82, 94, 131) sowie des cardialen Index (47, 82, 93, 131, 133, 151) beobachten. Gleichfalls fand sich eine Zunahme der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit bzw. der "pressure time per minute" (45, 74, 82, 93, 151).

Diese Veränderungen traten etwa 1 bis 2 Minuten nach Hormoninjektion auf und ließen sich noch nach 15 bis 20 Minuten nachweisen (74, 83, 93, 151). Damit ist die cardiotrope Wir-

kung des Hormons kürzer und auch unabhängig von den metabolischen Veränderungen, wie die Versuche mit gleichzeitiger Insulingabe zeigten (39, 42, 74, 93). Während die Beeinflussung des Stoffwechsels immer nachzuweisen war, sollen die positiv chronotropen und inotropen Effekte variabel und nicht immer vorhanden sein (47).

Die Verbesserung der Kontraktilität durch Glukagon, die am Menschen nur indirekt durch die genannten Parameter bestimmt werden kann, ließ sich am isolierten Tierherzen (39, 44, 69, 88, 98, 126) und am Papillarmuskel (42, 80) direkt nachweisen, ebenso wie an intakten bzw. thorakotomierten Tieren (42, 43, 82, 99, 102).

Über die Ursache der positiv inotropen Wirkung nach Glukagon besteht noch keine endgültige Klarheit. Eine Beeinflussung über die Aktivierung der Adenylzyklase, wie sie auch als Ursache der positiv chronotropen Wirkung diskutiert wird, nehmen einige Autoren an (42, 45, 72, 80, 88, 150). Nach den Untersuchungen von LA RAIA und Mitarbeitern ist eine Zunahme der Kontraktilität zu beobachten, bevor sich der Gehalt an 3',5'-AMP im Herzmuskel verändert (67, 68, 84). Sie nehmen daher an, daß der positiv inotrope Effekt mit einer Beeinflussung des Ionengleichgewichtes verbunden ist, wie er in der Änderung des Aktionspotentials zum Ausdruck kommt (49). Eine Zunahme des Calciumeinstroms in die Myocardzelle unter Glukagon scheint nach den Untersuchungen von GREENBURG und Mitarbeitern trotz

Abfall des Serumcalciumspiegels nicht einzutreten (48). Die Ergebnisse anderer Autoren weisen darauf hin, daß Glukagon unabhängig von nervalen Einflüssen direkt auf den Herzmuskel wirkt (51).

Die Steigerung der Koronardurchblutung nach Glukagon, wie sie von MANCHESTER und anderen nachgewiesen wurde, ist Folge des vermehrten Sauerstoffbedarfs des Herzmuskels. Eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches kann nur durch eine Zunahme der Koronardurchblutung gedeckt werden, da die myocardiale Sauerstoffextraktion, die schon unter Ruhebedingungen optimal ist, nur noch gering erhöht werden kann (14). Nach den Untersuchungen von SONNENBLICK und Mitarbeitern ist der Sauerstoffverbrauch des Herzens im wesentlichen von der Frequenz, dem kontraktilen Zustand und der intramyocardialen Spannung abhängig (132).

Glukagon ist somit auf Grund seiner positiv chronotropen und inotropen Wirkung als ein indirekter Vasodilatator anzusehen (45, 82, 126), da im Gegensatz zu einer direkt vasodilatorischen Substanz wie Adrenalin keine Veränderungen der arteriokoronarvenösen Sauerstoffdifferenz zu beobachten sind, d.h. die Koronardurchblutung und die Sauerstoffutilisation werden nur soweit erhöht, wie es dem Mehrbedarf an Sauerstoff entspricht (107, 109, 110, 115).

Wie MOIR und Mitarbeiter durch intrakoronare Druckmessung am isolierten Hundeherzen nachweisen konnten, ist eine Zunahme

der Koronardurchblutung unter dem Einfluß von Glukagon dann nicht zu erkennen, wenn der Anstieg der Frequenz und der Kontraktilität fehlt (88).

Möglicherweise trifft diese Beobachtung auf die vorliegenden Ergebnisse zu, denn eine sichere Beeinflussung der Frequenz ließ sich nicht nachweisen und Veränderungen der Kontraktilität sind aus dem Verhalten der linksventrikulären Drucke nicht deutlich zu erkennen.

Andererseits geht aus den Untersuchungen von BOWYER und Mitarbeitern hervor, daß das enddiastolische Volumen nach Einwirken von Glukagon um 10 %, das endsystolische um 22 % abnimmt (13). Diese Verringerung würde zu einer Verkleinerung des Herzens und nach dem LA PLACE'schen Gesetz zu einer Abnahme der Wandspannung führen (64). Ein Abfall der intramyocardialen Spannung hat jedoch auch ein Absinken des Sauerstoffverbrauches des Herzmuskels und damit der Koronardurchblutung zur Folge (132). Wenn die Kontraktilität des Myocards unter dem Einfluß von Glukagon zunimmt, wie aus den Untersuchungen anderer Autoren geschlossen werden muß, so würde der Mehrbedarf an Sauerstoff auf Grund der Steigerung der Kontraktionskraft kompensiert werden durch eine Verringerung des Sauerstoffverbrauchs auf Grund der abnehmenden Wandspannung. In Analogie zu den Untersuchungen von COVELL und Mitarbeitern, die den Einfluß von Digitalis auf den Sauerstoffverbrauch des isolierten Tierherzens mit Rechtsherz-Bypass ermittelten, sind

sichere Veränderungen der Koronardurchblutung nicht zu erkennen, da wahrscheinlich im intakten Organismus der zu erwartende Anstieg des Sauerstoffverbrauchs auf Grund der positiv inotropen Wirkung des Hormons durch Gegenregulationen verhindert wird (23).

Diese Regulationsmechanismen kommen nach Glukagon, wie die Ergebnisse von BOWYER und Mitarbeitern annehmen lassen, in einer Verringerung des myocardialen Durchmessers während der Herzaktionen und damit in einer Abnahme der Wandspannung zum Ausdruck (13, 64). Obwohl eine Beeinflussung der Herzmuskelmechanik durch Glukagon eingetreten sein könnte, würden sich Veränderungen des Sauerstoffverbrauches bzw. der Koronardurchblutung nicht nachweisen lassen, wie aus den vorliegenden Untersuchungen zu ersehen ist.

II. KOHLENHYDRATE

Die Untersuchungen über den Einfluß von Glukagon auf den Stoffwechsel der Kohlenhydrate weisen einen Anstieg der Blutglukose und der myocardialen Aufnahme sowie des Sauerstoffextraktionsquotienten und der Utilisation für Glukose auf. Eine Wirkung von Glukagon auf den Laktat- und Pyruvatstoffwechsel läßt sich nicht erkennen.

Die Steigerung der arteriellen und koronarvenösen Glukosekonzentration muß als direkter Effekt des Glukagons aufgefaßt werden. Wie die Untersuchungen von SUTHERLAND und anderen gezeigt haben, wird durch Glukagon die Adenylzyklase in der Leber aktiviert, die die Umwandlung von ATP in das zyklische 3',5'-AMP katalysiert. Durch dieses Nukleotid wird die Phosphorylase b, die in einer schwach wirksamen bzw. inaktiven Form vorliegt, in die aktive Phosphorylase a umgewandelt. Als notwendiger Phosphordonator fungiert dabei ein weiteres Molekül ATP. Das Phosphorylasesystem spaltet aus Glykogen die endständigen, nicht reduzierbaren Glukosereste ab. Das so freigesetzte Glukose-1-phosphat wird enzymatisch zu Glukose-6-phosphat umgelagert und mittels einer spezifischen, in der Leber lokalisierten Phosphatase wird der Phosphatrest abgespalten und die freie Glukose ins Blut abgegeben (87, 101, 127, 130, 136, 137, 138, 145).

Das Ausmaß der gefundenen Blutzuckersteigerung stimmt mit den

Untersuchungen anderer Autoren überein. Nach einer einmaligen Injektion von 20 µg/kg soll sich nach 20 bis 30 Minuten eine Zunahme um 40 - 80 % finden (145). Nach Glukagon-N ist ein Anstieg um maximal 63 bzw. 45 % zu beobachten, nach der gleichen Dosis Glukagon-L eine Zunahme von 73 %. Nach Injektion von 50 µg/kg Glukagon-L steigt die arterielle Glukosekonzentration um 63 % an. Eine höhere Dosierung als 20 µg/kg soll lediglich die Dauer der Hyperglykämie verlängern, nicht aber das Ausmaß der Glukosefreisetzung (145).

Der nur vorübergehende Blutzuckeranstieg und dessen Verlängerung nach einer höheren Dosierung ist mit der geringen Halbwertszeit des Hormons von etwa 10 Minuten zu erklären, nach 20 Minuten sollen 80 % des exogen zugeführten Glukagons durch Inaktivierung in verschiedenen Geweben aus dem Blut eliminiert sein (40, 145). Zu diesem Zeitpunkt zeigt sich in der ersten Untersuchungsgruppe schon eine Abnahme der arteriellen und koronarvenösen Glukosekonzentration, während das Maximum des Anstieges in den ersten 10 Minuten zu beobachten ist. Da bei den anderen Gruppen nach 20 Minuten keine Messung erfolgte, wird der Abfall der Glukosekonzentration hier nicht deutlich.

Unterschiede im Ausmaß des Glukoseanstieges sind mit dem individuellen Glykogengehalt in der Leber zu erklären, denn nach WEINGES und anderen sind allein die Glykogenreserven dieses Organs für die Höhe der Glukosefreisetzung nach Glukagon verantwortlich (28, 145).

Neben der glykogenolytischen Wirkung des Hormons wird noch ein direkter Einfluß auf die Glykolyse diskutiert. In Leberschnitten ließ sich eine Hemmung des Glukoseabbaues zwischen Glukose-6-phosphat und Fruktose-1,6-diphosphat, bei anderen Untersuchungen zwischen α-Ketoglutarat und Succinat feststellen (86, 123, 145).

Es ist allerdings fraglich, ob es sich um eine direkte Glukagonwirkung handelt oder um eine Reaktion des Organismus, mit der einer Glykogenverarmung der Leber entgegengewirkt werden soll (144, 145).

In diese Richtung deuten auch die Untersuchungen, die von einer gesteigerten Glukoneogenese unter dem Einfluß von Glukagon berichten, der sich in einem Abfall der Serumaminosäuren (142, 143) oder in einer vermehrten Extraktion der Aminosäuren durch die Leber äußert (35, 61, 101, 127).

Es erscheint aber zweifelhaft, ob diese in vitro gewonnenen Befunde unter den annähernd physiologischen Dosierungen von Glukagon, wie sie in den vorliegenden Experimenten angewandt wurden, eine Rolle spielen (145).

Auf Grund der dargelegten Ergebnisse muß eine vermehrte Glukoseaufnahme des menschlichen Herzens unter Glukagon angenommen werden. Eine Abhängigkeit der arterio-koronarvenösen Differenz vom arteriellen Angebot ist in Übereinstimmung mit RUDOLPH und Mitarbeitern auch nach Glukagon nicht festzustellen,

sodaß die erhöhte arterielle Konzentration für die vermehrte Aufnahme nicht in Frage kommt (7, 8, 9, 57, 60, 89, 106, 113, 117). Aus dem Verlauf der prozentualen Extraktion läßt sich ebenfalls erkennen, daß die Zunahme der arterio-koronarvenösen Differenz sofort nach der Hormoninjektion und damit vor dem Maximum der arteriellen Konzentration auftritt.

Am Menschen liegen Untersuchungen von BOURASSA und Mitarbeitern vor, die keine Änderung der myocardialen Aufnahme beobachteten (12). An intakten Tieren fanden REAGAN und Mitarbeiter eine Zunahme der Glukoseaufnahme (99), während GOLDMANN und Mitarbeiter trotz Erhöhung der arteriellen Konzentration keine signifikanten Änderungen nachweisen konnten (44).

An anderen Geweben zeigten sich keine Veränderungen der peripheren Glukoseutilisation nach Glukagon (2, 55, 61, 96). Andere Untersuchungen hingegen sprechen für eine gesteigerte Glukoseaufnahme unter dem Einfluß des Hormons (11, 29, 67, 78, 142).

Dabei wird aber bezweifelt, daß es sich um einen direkten Effekt des Hormons handelt (30, 67, 75, 124). Nach BONDY und anderen kommt es durch die Erhöhung der Glukosekonzentration im Blut zu einer reaktiven Ausschüttung von Insulin und damit zum vermehrten Einstrom von Glukose in die Zelle (11, 77, 113).

Mit biologischen und immunologischen Methoden konnten SAMOLS und andere nachweisen, daß der Insulinspiegel im Blut nach

Zufuhr von Glukagon schon vor Erreichen des eigentlichen Blutzuckermaximums erhöht ist (17, 50, 100, 119, 120, 141). Diese Autoren nehmen eine direkte Stimulierung der Insulin-produzierenden B-Zellen des Pankreas durch Glukagon an.

Die Steigerung der peripheren Utilisation wie auch der vermehrten myocardialen Aufnahme von Glukose ist wahrscheinlich Folge dieser Insulinfreisetzung. Aus den Ergebnissen von RUDOLPH und Mitarbeitern geht nämlich hervor, daß das Ausmaß der Glukoseextraktion durch das menschliche Herz, unabhängig vom arteriellen Angebot, allein vom Insulingehalt bestimmt wird (106, 113, 117).

Die Zunahme der arterio-koronarvenösen Differenz bleibt in den vorliegenden Untersuchungen über den gesamten Beobachtungszeitraum im wesentlichen unverändert. Es muß daher neben der direkten Stimulierung der Insulinsekretion auch eine reaktive Freisetzung angenommen werden, da das exogen zugeführte Glukagon sehr schnell inaktiviert wird. Die geringe Abnahmetendenz der myocardialen Aufnahme, wie sie in der vierten Untersuchungsgruppe nach 30 Minuten zum Ausdruck kommt, ist wohl ebenso wie der verzögerte Anstieg nicht als Hormoneffekt aufzufassen. Wahrscheinlich kommt es durch die hohe Laktataufnahme in dieser Gruppe zu einer gewissen Unterdrükkung der Glukoseextraktion, wie sie von BING und anderen beschrieben wurde (10, 57).

Der steigende Anteil der Glukose am Sauerstoffverbrauch des

Herzens läßt sich ebenfalls als Wirkung des endogenen Insulins erklären (113). Aus dem Verhalten des respiratorischen Quotienten muß aber angenommen werden, daß sich der Anteil der Glukose am oxydativen Stoffwechsel nicht wesentlich ändert. Aber auch nach intravenöser Insulinbelastung zeigte sich trotz eines wesentlich höheren Sauerstoffextraktionsquotienten ein vergleichsweise geringerer Anstieg des respiratorischen Quotienten (112). Wahrscheinlich kommt es, wiederum unter dem Einfluß von Insulin, zur Aktivierung einer Glykogensynthetase und damit zur Glukosespeicherung im Herzmuskel in Form von Glykogen (21, 22, 113, 149).

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, daß der myocardiale Laktat- und Pyruvatstoffwechsel unter dem Einfluß von Glukagon in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen nicht verändert wird (2, 38, 44, 47, 96, 105, 123, 124, 145).

Der fehlende Anstieg des arteriellen Laktat- und Pyruvatspiegels deutet darauf hin, daß das Phosphorylasesystem im Muskel durch Glukagon nicht aktiviert wird, was auf Grund des intrazellulären Enzymmusters zur Freisetzung dieser Substrate führen würde (145).

Auch die Zunahme der arteriellen Konzentration, wie sie nach exogener Insulinzufuhr auftrat, ist nicht zu beobachten (113). Wahrscheinlich sind die Veränderungen des Glukosestoffwechsels durch Glukagon bzw. durch das freigesetzte Insulin zu gering, um den Laktat- und Pyruvatstoffwechsel entscheidend zu beein-

flussen.

Im Gegensatz dazu fanden andere Untersucher am isolierten Rattenherzen eine gesteigerte Glykogenolyse und Laktatfreisetzung unter Glukagon (21, 22, 65). Bei diesen Perfusionsversuchen scheint der isolierte Herzmuskel gezwungen zu sein, seine Energie vermehrt unter hypoxischen Bedingungen zu gewinnen, denn eine ähnliche Laktatfreisetzung ohne gleichzeitige Erhöhung der Pyruvatabgabe läßt sich auch bei Sauerstoffmangel beobachten (21, 54, 59, 63, 83, 130).

Eine Laktatabgabe wurde auch in Versuchen an intakten Tieren bestätigt (55, 99). In Kontrollgruppen, die den gleichen Versuchsbedingungen ausgesetzt waren, wurde ebenfalls ein Laktatanstieg nachgewiesen (122). Bei beiden Gruppen ließ sich, wahrscheinlich auf Grund der eingreifenderen Untersuchungen, ein Anstieg der Katecholamine feststellen, durch den die Laktatkonzentration im Blut erhöht wurde (111, 113).

Adrenalin wirkt im Gegensatz zu Glukagon nur auf die Phosphorylase im Muskel, während das Enzymsystem in der Leber nicht aktiviert wird. Für das unterschiedliche Verhalten werden organspezifische Rezeptoren verantwortlich gemacht, die jeweils nur auf ein Hormon ansprechen (145).

Die Abfalltendenz der arteriellen Laktatkonzentration, wie sie nach 50 µg/kg Glukagon-L zum Ausdruck kommt, ist nicht als Glukagonwirkung zu deuten. Die hohe Ausgangskonzentration in dieser

Gruppe scheint ein solches Verhalten zu begünstigen, wobei nicht sicher ist, ob die hohe Laktatkonzentration zu Beginn des Versuches nicht mit einer gewissen Katecholaminwirkung zu erklären ist, die sich nach der Glukagoninjektion durch eine leichte, vorübergehende Übelkeit bei einigen Patienten eher zu verstärken scheint; dies deutet sich auch in einer geringen Anstiegstendenz des Mittelwertes der arteriellen und koronarvenösen Konzentration an.

Die arterielle Pyruvatkonzentration, die nach Glukagon-N keine Beeinflussung erkennen läßt, zeigt nach 20 µg/kg Glukagon-L einen vorübergehenden Abfall bei gleichbleibender koronarvenöser Konzentration. Da in dieser Gruppe eine kurzfristige Zunahme der nicht veresterten Fettsäuren zu beobachten ist, scheint eine gegenseitige Beeinflussung beider Substrate im intermediären Stoffwechsel möglich. Denn nach WEINGES wird neben der Spaltung der Triglyceride auch die Reveresterung der freigesetzten Fettsäuren in der Zelle erhöht, zu der C_3 - Körper aus der Glykolyse benötigt werden (145). Ob daneben auch noch eine Hemmung des Pyruvatabbaues durch die Fettsäuren in anderen Geweben eine Rolle spielt, läßt sich auf Grund der geringen Veränderungen nicht sagen, die relative Zunahme der koronarvenösen Pyruvatkonzentration scheint dafür zu sprechen (32, 34, 63, 90).

Nach 50 µg/kg Glukagon-L sind diese geringen Veränderungen trotz eines ähnlichen Anstieges der Fettsäuren nicht zu be-

obachten. Hier ist eher ein Anstieg der arteriellen und koronarvenösen Pyruvatkonzentration zu verzeichnen, der wohl als vorübergehender Katecholamineffekt aufzufassen ist, da nach der höheren Dosis häufiger Übelkeit zu beobachten war (111). Die gegenseitige Beeinflussung beider Substrate scheint deshalb nicht deutlich zu werden.

Eine wesentliche Änderung der myocardialen Aufnahme und der Utilisation von Laktat und Pyruvat läßt sich durch Glukagon nicht feststellen, sodaß auch die prozentuale Extraktion beider Substrate ohne Veränderungen bleibt. Die relativ hohe Laktatextraktion in der vierten Untersuchungsgruppe ist mit einem entsprechenden arteriellen Angebot zu erklären (6, 9, 60, 106, 111, 113).

Der Verlauf der arterio-koronarvenösen Pyruvatdifferenz ist als Folge der vorübergehenden arteriellen Veränderungen aufzufassen, die wahrscheinlich als indirekte Glukagonwirkung zu deuten sind. Die myocardiale Freisetzung von Pyruvat bei einigen Patienten ist ebenfalls nicht als ein Effekt des Hormons aufzufassen, meist war sie schon vor Versuchsbeginn vorhanden.

Am menschlichen Herzen liegen nur die Ergebnisse von BOURASSA und Mitarbeitern vor, die über eine Verbesserung der Laktat- und Pyruvataufnahme nach Einwirken von Glukagon berichten (12). Im Tierversuch fanden GOLDMANN und Mitarbeiter bei gleichem arteriellen Angebot keine Veränderungen (44), während es bei

SHARMA und Mitarbeitern zu einer signifikanten Zunahme der Laktat- und Pyruvatextraktion kam (126).

Der Anteil von Laktat und Pyruvat am Sauerstoffverbrauch des menschlichen Herzens, der bei den einzelnen Gruppen schon vor Versuchsbeginn eine unterschiedliche Größe aufweist, bleibt unter Glukagon im wesentlichen gleich. Die Veränderungen der Pyruvataufnahme nach Glukagon-L sind zu gering, um den Sauerstoffextraktionsquotienten nennenswert zu beeinflussen.

Von BÜCHER und anderen werden die Veränderungen des Laktat/Pyruvat-Redoxpotentials als ein wichtiger und leicht zu ermittelnder Maßstab für die intrazellulären Redoxvorgänge angesehen (15, 52, 53). Eine Negativierung des Potentials bei der Herzmuskelpassage würde danach auf eine gewisse hypoxische Stoffwechsellage deuten. Eine unerläßliche Voraussetzung für diese Annahme wäre die freie Diffusion der Substrate, die jedoch nach den Untersuchungen von OPIE und anderen nicht gegeben ist, da sich Konzentrationsunterschiede zwischen Serum und Myocard finden, die als Zeichen einer aktiven Permeabilitätsleistung der Zellmembran angesehen werden (41, 54, 92). Den Veränderungen in den vorliegenden Untersuchungen scheint somit keine große Bedeutung beizumessen zu sein; sie sind wahrscheinlich eher Ausdruck der meist kurzfristigen Stoffwechselbeeinflussung nach Glukagon.

III. NICHT - KOHLENHYDRATE

Unter Glukagon-N läßt sich ein Abfall der arteriellen und koronarvenösen Konzentration für die nicht veresterten Fettsäuren beobachten, dem nach Glukagon-L ein kurzfristiger Anstieg vorausgeht. Die myocardiale Extraktion zeigt im Prinzip ein ähnliches Verhalten. Eine sichere Beeinflussung des myocardialen Stoffwechsels der Ketonkörper ist nicht zu erkennen.

Obwohl sich der vorübergehende Anstieg im arteriellen und koronarvenösen Bereich statistisch nicht sichern läßt, ist er bei allen Patienten dieser zwei Gruppen nach Glukagon-L nachzuweisen und muß nach den Untersuchungen von WEINGES und anderen als direkter Glukagoneffekt gewertet werden (22, 37, 78, 145).

Die Abgabe der freien Fettsäuren ins Blut erfolgt nach intrazellulärer Hydrolyse der Triglyceride. Als Katalysator wirkt dabei eine hormonempfindliche Triglyceridlipase. Der Aktivierungsmechanismus dieses Enzyms durch Glukagon entspricht dem des Phosphorylasesystems, das zur Freisetzung von Glukose aus Glykogen führt. Mit Hilfe der durch Glukagon aktivierten Adenylzyklase entsteht das zyklische 3',5'-AMP, das die inaktiv vorliegende Lipase in ihre wirksame Form überführt. Die nach Abspaltung einer Fettsäure entstandenen Diglyceride werden durch weitere Lipasen, die nicht hormonabhängig sind, voll-

ständig gespalten (3, 18, 46, 70, 71, 145, 148).

Eine Dosisabhängigkeit zwischen verabreichter Hormonmenge und arteriellem Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren, wie sie in vitro zu beobachten ist, läßt sich mit den vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigen (46, 145). Nach Injektion von 20 µg/kg Glukagon-L ließ sich eine vorübergehende Zunahme um 16 % nachweisen, nach 50 µg/kg lag der Anstieg mit 20 % in einer ähnlichen Größenordnung.

Der nachfolgende signifikante Abfall der arteriellen und koronarvenösen Konzentration der nicht veresterten Fettsäuren ist in der antilipolytischen Wirkung des freigesetzten Insulins zu sehen, wie er auch nach exogener Insulinzufuhr zu beobachten war (114). Durch dieses Hormon, dessen Einfluß gegen Ende der Untersuchung zu überwiegen scheint, wird einmal die Lipolyse direkt gehemmt, zum anderen steigt im Zusammenhang mit einem vermehrten Glukoseeinstrom in die Fettgewebszelle die Reveresterung der Fettsäuren (9, 25, 135, 140, 145, 148).

Der lipolytische Effekt des Glukagons, wie er in in-vitro-Untersuchungen eindeutig nachzuweisen war, wird im intakten Organismus relativ schnell durch die Gegenregulation der Insulinfreisetzung unterdrückt (28, 145).

Interessant erscheint die Beobachtung, daß unter dem Einfluß von Glukagon-N ein ähnlicher Abfall der Fettsäurekonzentration im Blut zu beobachten ist, der vorausgehende Anstieg je-

doch fehlt. Die Messung erfolgte zwar bei der ersten Untersuchungsgruppe erst nach 10 Minuten, aber auch die zweite Gruppe zeigt nach 5 Minuten schon eine geringe Abfalltendenz. Dieser Befund wird auch von einigen anderen Untersuchern erhoben, ohne daß es sich um das gleiche Hormon handelte (28, 99, 118, 133).

Was letztlich die Ursachen für den fehlenden Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren nach diesem Glukagonpräparat sind, läßt sich mit diesen Untersuchungen nicht klären. Ein Unterschied in der Beeinflussung der anderen Substrate durch diese beiden Präparate ist jedenfalls nicht nachzuweisen.

Das Verhalten der myocardialen Extraktion spiegelt im Prinzip den Verlauf der arteriellen Konzentration wider. Nach den Untersuchungen von RUDOLPH und anderen ist die myocardiale Aufnahme der nicht veresterten Fettsäuren abhängig vom arteriellen Angebot (5, 6, 7, 8, 9, 33, 57, 60, 106, 114). Diese Korrelationen lassen sich auch unter dem Einfluß von Glukagon im wesentlichen bestätigen, die Abnahme der arterio-koronarvenösen Differenz ist daher als Folge des abfallenden arteriellen Angebotes gegen Ende des Beobachtungszeitraumes unter dem stärkeren Einfluß des endogenen Insulins zu sehen. Dabei ist der Abfall der arteriellen Konzentration jedoch stärker als der der myocardialen Aufnahme, sodaß die prozentuale Extraktion am Ende der Untersuchung eher ansteigt.

Das Ausmaß der vorübergehenden Zunahme als auch der nachfol-

genden Abnahme bei den einzelnen Untersuchungsgruppen scheint aber nicht auszureichen, die arterio-koronarvenöse Differenz entscheidend zu beeinflussen. Das spricht im Zusammenhang mit den Veränderungen der prozentualen Extraktion dafür, daß trotz vorhandener Korrelation die Aufnahme der einzelnen Fettsäuren nicht allein vom arteriellen Angebot abhängt, sondern daß auch noch andere Transportmechanismen eine Rolle spielen (10), wie sie nach den Untersuchungen von OLSON und Mitarbeitern angenommen werden müssen, die kein Konzentrationsgleichgewicht der einzelnen Fettsäuren zwischen Plasma und Myocard finden konnten (91).

Untersuchungen über das Verhalten der myocardialen Aufnahme der nicht veresterten Fettsäuren liegen am menschlichen Herzen nicht vor. Im Tierexperiment fanden REAGAN und Mitarbeiter einen Abfall der Fettsäureaufnahme trotz konstanten arteriellen Angebotes (99). GOLDMANN und Mitarbeiter konnten dagegen keine signifikanten Änderungen der myocardialen Extraktion nachweisen; auch bei ihnen kam es zu einem arteriellen Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren (44).

Der Abfall des Sauerstoffextraktionsquotienten für die nicht veresterten Fettsäuren nach 10 Minuten ist ebenso wie das Verhalten der arterio-koronarvenösen Differenz und der Utilisation mit der Abnahme des arteriellen Angebotes zu erklären. Aus dem Verhalten des respiratorischen Quotienten läßt sich schließen, daß der Anteil der Fettsäuren am oxydativen Stoff-

wechsel des menschlichen Herzens keine wesentlichen Änderungen erfährt. Eine Verschiebung der Substratutilisation von den Fettsäuren zu den Kohlenhydraten mit konsekutiver Erhöhung des respiratorischen Quotienten, wie sie REAGAN und Mitarbeiter fanden, zeigt sich bei diesen Untersuchungen nicht (99).

Die arterielle und koronarvenöse Konzentration der Ketonkörper erfährt unter Glukagon keine sicheren Veränderungen. Lediglich nach Glukagon-N deutet sich ein kontinuierlicher Abfall der relativ hohen arteriellen und koronarvenösen Konzentration für ß-Hydroxybutyrat an, die nach Glukagon-L mit niedrigeren Anfangswerten erst nach 10 Minuten sichtbar wird. In dieser Tendenz drückt sich wahrscheinlich der antiketogene Effekt des freigesetzten Insulins aus, der bei exogener Zufuhr dieses Hormons wesentlich stärker zu beobachten war und auch die arterielle und koronarvenöse Konzentration von Acetacetat betraf (1, 31, 114, 145).

Diese Befunde werden von einigen Autoren bestätigt, die ebenfalls unter verschiedenen experimentellen Bedingungen keinen sicheren Einfluß von Glukagon auf die Ketogenese feststellen konnten (1, 11, 61, 118, 145).

Nach anderen Untersuchungen zeigt Glukagon über eine Aktivierung der Adenylzyklase und des zyklischen 3',5'-AMP einen direkten ketogenen Effekt (18, 97), während nach ASHMORE und anderen der Anstieg der Ketonkörper nur mittelbar eine Glukagon-

wirkung darstellt; durch den Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren soll die Ketogenese stimuliert werden (3, 36).

Die Ketonkörper entstehen durch enzymatische Kondensation von drei Molekülen Acetyl-CoA in der Leber, wobei das für die Verstoffwechselung der Fettsäuren so wichtige Coenzym A wiedergewonnen wird. Das entstandene Acetacetat wird in der Leber nicht abgebaut; vor Abgabe in das Blut kann lediglich noch eine Reduktion zu ß-Hydroxybutyrat erfolgen (31, 108, 145).

Möglicherweise ist der vorübergehende Anstieg der arteriellen und koronarvenösen Ketonkörperkonzentration Folge der Beeinflussung durch die nicht veresterten Fettsäuren, da er besonders bei den Untersuchungsgruppen mit gleichzeitiger Erhöhung der Fettsäurekonzentration zu beobachten ist. Die Veränderungen sind jedoch so gering, daß eine sichere Beziehung nicht hergestellt werden kann.

Nach RUDOLPH und anderen werden die Ketonkörper vom Herzmuskel zur Energiegewinnung herangezogen; die Aufnahme wird in erster Linie durch das arterielle Angebot gesteuert (10, 108).

Die Abhängigkeit der myocardialen Extraktion von der arteriellen Konzentration läßt unter dem Einfluß von Glukagon keine nennenswerten Änderungen erkennen. Die arterio-koronarvenöse Differenz der beiden Ketonkörper verändert sich somit nicht wesentlich, was mit den nur geringen Schwankungen des arteriel-

len Angebotes zu erklären ist. Ein Einfluß von Insulin auf den myocardialen Stoffwechsel der Ketonkörper über eine Senkung der arteriellen Konzentration ist, wenn überhaupt, nur sehr gering ausgeprägt (114).

Untersuchungen über die Beeinflussung des Ketonkörperstoffwechsels im Herzmuskel durch Glukagon, die zum Vergleich mit den genannten Ergebnissen herangezogen werden könnten, liegen weder am Tier noch am Menschen vor.

Obwohl die Extraktion der Ketonkörper mit etwa 40 % der arteriellen Konzentration eine Größe zeigt, wie sie nur noch von den Fettsäuren erreicht wird, ist ihr Anteil am Sauerstoffverbrauch des menschlichen Herzens relativ gering. Eine Beeinflussung des Sauerstoffextraktionsquotienten ist weder durch Glukagon-N noch durch Glukagon-L zu beobachten.

Nach den Untersuchungen von BÜCHER und KLINGENBERG stellt das Substratpaar ß-Hydroxybutyrat/Acetacetat einen Indikator für den Redoxzustand des intramitochondrialen NAD-Systems dar (15, 108). Ob das unterschiedliche, zum Teil gegensätzliche Verhalten der Potentiale bei der Passage durch den Herzmuskel als Ausdruck einer Beeinflussung des Redoxzustandes zu sehen ist, scheint zweifelhaft, da die in vitro gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den intakten Organismus übertragen werden können. Wahrscheinlich sind in vivo die Stoffwechselregulationen zu vielfältig, um von den Veränderungen des Substratpaares auf die intramitochondrialen Vorgänge zu schließen (113).

IV. GESAMTSAUERSTOFFEXTRAKTIONSQUOTIENT

Aus den Ergebnissen des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten geht hervor, daß unter dem Einfluß von Glukagon mehr Substrate aufgenommen werden, als Sauerstoff für die Verbrennung zur Verfügung steht.

Da bei der ersten Untersuchungsgruppe keine Ketonkörper bestimmt wurden, kommt die überschießende Substrataufnahme nicht in gleichem Maße wie bei den anderen Gruppen zum Ausdruck. Ein Einfluß der unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen auf den Verlauf des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten läßt sich besonders nach 50 µg/kg Glukagon-L erkennen. Auf Grund des hohen Ausgangswertes von über 100 % scheint der weitere Anstieg nicht so ausgeprägt zu sein.

Die Ursache für die Zunahme des Anteils der einzelnen Substrate am Sauerstoffverbrauch des menschlichen Herzens liegt in der höheren Extraktion von Glukose bei im wesentlichen gleichbleibender Aufnahme der Fettsäuren in den ersten 10 Minuten. Der Abfall zurück auf das Ausgangsniveau wird durch die Abnahme der nicht veresterten Fettsäuren und einer nahezu unveränderten Glukoseextraktion erreicht.

Aus dem Verhalten der Substrate geht somit hervor, daß der Verlauf des Gesamtsauerstoffextraktionsquotienten durch die endogene Insulinfreisetzung bedingt ist. Im oxydativen Stoffwechsel des Herzens scheinen aber keine tiefgreifenden Veränderun-

gen in der Substratzusammensetzung einzutreten, da der respiratorische Quotient lediglich gegen Ende des Beobachtungszeitraumes eine Zunahmetendenz erkennen läßt. Aber auch nach intravenöser Insulinbelastung war im Vergleich zur myocardialen Kohlenhydrataufnahme der Anstieg des respiratorischen Quotienten relativ gering; es erscheint daher nicht verwunderlich, daß die Veränderungen nach Glukagon keine wesentliche Beeinflussung des oxydativen Stoffwechsels erkennen lassen (111, 112, 113).

Wahrscheinlich wird die zusätzlich extrahierte Glukose unter dem Einfluß einer von Insulin aktivierten Glykogensynthetase in Form von Glykogen im Herzmuskel abgelagert (56, 113).

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Wirkung zweier verschiedener Glukagonpräparate auf Koronardurchblutung, Gas- und Substratstoffwechsel sowie linksventrikulären Druck und Frequenz des menschlichen Herzens wurde an insgesamt 41 stoffwechselgesunden Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern im Rahmen diagnostischer Herzkatheterisationen untersucht.

Dabei wurden sowohl vor als auch nach einer einmaligen Injektion von Glukagon in Dosen von 20 µg/kg bzw. 50 µg/kg Körpergewicht Messungen der Koronardurchblutung durchgeführt, die Drucke und die Herzfrequenz registriert sowie die arterielle und koronarvenöse Konzentration von Sauerstoff, Kohlendioxid, Glukose, Laktat, Pyruvat, nicht veresterten Fettsäuren und der Ketonkörper ß-Hydroxybutyrat und Acetacetat bestimmt. Außerdem wurden Koronardurchblutung, systolischer Druck, Frequenz und arterielle und koronarvenöse Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentration nach einer Infusion von 300 µg Glukagon/min über 15 Minuten gemessen.

Die Untersuchungen sollen vor allem Aufschluß über die Veränderungen der Koronardurchblutung und des Sauerstoffverbrauches geben, die das menschliche Herz im Zusammenhang mit den in letzter Zeit bekannt gewordenen cardiotropen Wirkungen von Glukagon erfährt. Ein weiteres Interesse galt dem myocardialen

Stoffwechsel. Es wurde geprüft, wie sich die Substrataufnahme nach Verabreichung von Glukagon verhält. Dabei war besonders die Frage von Bedeutung, ob Änderungen in der Substratzusammensetzung des oxydativen Stoffwechsels des menschlichen Herzens eintreten und welcher Art sie sind.

Eine Beeinflussung der Koronardurchblutung durch Glukagon ist nach keiner der gewählten Dosierungen sicher zu erkennen. Die einzelnen Werte zeigen zwar einen unterschiedlichen Verlauf, die Schwankungen liegen jedoch im Mittel in einem Bereich, wie er auch unabhängig von der Hormonzufuhr zu beobachten ist.

Der geringen Abfalltendenz der arteriellen Sauerstoffkonzentration scheint kein direkter Glukagoneffekt zugrundezuliegen. Dies gilt auch für die leichte Zunahme der koronarvenösen Konzentration. Möglicherweise kommt in diesem Verhalten ebenso wie in der geringen Abnahme der Extraktion und des Sauerstoffverbrauches eine flüchtige Adrenalinwirkung zum Ausdruck, wie sie nach der vereinzelt aufgetretenen Übelkeit angenommen werden muß.

Der zum Teil nur vorübergehende Abfall der arteriellen und koronarvenösen Kohlendioxidkonzentration scheint ebenfalls eine Folge der Übelkeit zu sein. Veränderungen der myocardialen Abgabe sowie der Kohlendioxidproduktion sind nicht sicher abzugrenzen.

Durch den leichten Abfall der myocardialen Sauerstoffaufnahme bei gleichbleibender Kohlendioxidabgabe kommt es gegen Ende der Untersuchung zu einer Zunahmetendenz des respiratorischen Quotienten. In diesem Verhalten drückt sich eine vermehrte Glukoseextraktion des von Glukagon freigesetzten Insulins aus.

Ein sicherer Einfluß von Glukagon auf den systolischen und enddiastolischen Druck im linken Ventrikel ist nach keiner der gewählten Dosierungen nachzuweisen. Das gilt im Prinzip auch für das Verhalten der Herzfrequenz.
Glukagon wird, wie die Ergebnisse am Tier und am Menschen zeigen, auf Grund seiner positiv chronotropen und inotropen Wirkung als ein indirekter Vasodilatator angesehen. Es wird diskutiert, ob die fehlende Steigerung der Koronardurchblutung in den vorliegenden Untersuchungen auf einen Regulationsmechanismus des Herzens im intakten Organismus zurückzuführen ist, der den zu erwartenden Mehrbedarf an Sauerstoff durch den positiv inotropen Effekt kompensiert durch eine Abnahme der intramyocardialen Spannung.

Ein Einblick in den Stoffwechsel des menschlichen Herzens läßt sich nur durch die Bestimmung der arterio-koronarvenösen Substratdifferenz gewinnen. Es handelt sich dabei lediglich um Bilanzmessungen, einzelne Schritte im intermediären Stoffwechsel können noch nicht erfaßt werden. Trotzdem ergaben sich daraus in Verbindung mit anderen experimentellen

Befunden wertvolle Schlußfolgerungen.

Der signifikante Anstieg der arteriellen und koronarvenösen Glukosekonzentration in allen Untersuchungsgruppen ist als direkte Wirkung des Hormons anzusehen. Auf Grund der geringen Halbwertszeit des exogen zugeführten Glukagons von 10 Minuten nimmt gegen Ende des Beobachtungszeitraumes der Blutzuckeranstieg gering ab. Die myocardiale Aufnahme steigt ebenso wie der Sauerstoffextraktionsquotient für Glukose sofort nach Hormoninjektion an und ist auch noch nach 30 Minuten deutlich erhöht. Dieser Verlauf beruht auf der von Glukagon direkt stimulierten Insulinfreisetzung.

Der myocardiale Stoffwechsel von Laktat und Pyruvat erfährt durch Glukagon keine sichere Veränderung. Das Verhalten von Pyruvat nach Glukagon-L scheint kein direkter Hormoneffekt zu sein; es wird daher eine wechselseitige Beeinflussung einzelner Substrate im intermediären Stoffwechsel diskutiert.

Die arterielle und koronarvenöse Konzentration der nicht veresterten Fettsäuren zeigt gegen Ende des Beobachtungszeitraumes einen Abfall, dem unter Glukagon-L ein Anstieg vorausgeht. Die unterschiedlichen Dosierungen haben keinen Einfluß auf das Ausmaß der Veränderungen. Die Zunahme ist als direkter Glukagoneffekt zu deuten, im nachfolgenden Abfall drückt sich die antilipolytische Wirkung von Insulin aus. Die Ursache für den fehlenden Anstieg nach Glukagon-N ist mit den vorliegenden Untersuchungen nicht zu erklären.

Der Verlauf der myocardialen Extraktion der Fettsäuren entspricht im Prinzip dem arteriellen Angebot.

Ein Einfluß von Glukagon auf den myocardialen Stoffwechsel der beiden Ketonkörper ß-Hydroxybutyrat und Acetacetat ist nicht zu erkennen.

Nach Verabreichung des Hormons läßt sich eine überschießende Substrataufnahme des Herzmuskels in den ersten 10 Minuten nachweisen, die durch eine vermehrte Aufnahme von Glukose bei gleichbleibender Extraktion der Fettsäuren bedingt ist. Gegen Ende der Untersuchung nimmt der Anteil der Fettsäuren am Sauerstoffverbrauch ab, sodaß der Gesamtsauerstoffextraktionsquotient bei unveränderter Glukoseextraktion auf das Ausgangsniveau zurückfällt. Aus dem Verlauf des respiratorischen Quotienten ist aber zu ersehen, daß keine entscheidenden Veränderungen im oxydativen Stoffwechsel eintreten; die zusätzlich aufgenommene Glukose wird wahrscheinlich im Herzmuskel abgelagert.

Der myocardiale Substratstoffwechsel erfährt also keine direkte Beeinflussung durch Glukagon; das Verhalten der einzelnen Substrate zeigt, daß die genannten Veränderungen Ausdruck des endogenen Insulins sind, das für die Verwertung der von Glukagon freigesetzten Substrate, insbesondere der Glukose, sorgt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Amatruda,T.T., Chase, J.W., Engel,F.L.: Ketonemia following insulin hypoglycemia
J. Clin. Invest. 41:758 (1962)

2. Appel,W., Hansen,K.J., Alslev,J.: Untersuchungen über den Wirkungsbereich des Glukagon
Z. Ges. Exp. Med. 124:345 (1954)

3. Ashmore,J., Bewsher,P. D., Kilsheimer,G.S.: Effect of glucagon on activation of hepatic lipase (Abstr.)
Diabetes 15:517 (1966)

4. Avenhaus,H., Bolte,H.D., Lüderitz,B.: Einfluß von Glukagon auf die Refraktärzeit des menschlichen Herzens
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. (im Druck)

5. Ballard,F.B., Danforth, W.H., Naegle,S., Bing, R.J.: Myocardial metabolism of fatty acids
J. Clin. Invest. 39:717 (1960)

6. Bernsmeier,A., Rudolph, W.: Myocardstoffwechsel
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch. 27:59 (1960)

7. Bernsmeier,A., Rudolph, W.: Koronardurchblutung, Sauerstoffverbrauch und Substratversorgung des menschlichen Herzens
Forum cardiol. 5:6 (1962)

8. Bernsmeier,A., Rudolph, W.: Neue Ergebnisse über Durchblutung und Substratversorgung des menschlichen Herzens
Mü. Med. Wschr. 104:46 (1962)

9. Bernsmeier,A., Rudolph, W.: Die Fettsäuren im Stoffwechsel des Herzmuskels
Dtsch. Med. Wschr. 90:743 (1965)

10. Bing,R.J.: Cardiac metabolism
Physiol. Rev. 45:171 (1965)

11. Bondy,P.K., Cardillo, L.R.: The effect of glucagon on carbohydrat metabolism in normal human beings
J. Clin. Invest. 35:494 (1956)

12. Bourassa,H.G., Eibar, J., Campeau,L.: Effects of glucagon on myocardial metabolism in patients with and without coronary artery disease
Vortr. 6th World Congress of Cardiology, London (1970)

13. Bowyer,A.F., Adams,D. E., Golt,A.H., Johns, V.J.: Glucagon reduction of left ventricular volume in ischemic heart disease (Abstr.)
Circulation 40 (suppl.III):49 (1969)

14. Bretschneider,H.J.: Sauerstoffbedarf und -versorgung des Herzmuskels
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch. 27:32 (1961)

15. Bücher,Th., Klingenberg,M.: Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation
Angew. Chemie 70:552 (1958)

16. Bücher,Th., Czock,R., Lamprecht,W., Latzko,E.: Pyruvat
Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim, S. 253 (1962)

17. Campell,J., Rastogie, K.S.: Effects of glucagon and epinephrine on serum insulin and insulin secretion in dog
Endocrinology 79:830 (1966)

18. Claycomb,W.C.: Effect of glucagon, adenosine-3',5'-monophosphate and theophylline on FFA release by rat liver slices and tissue levels of coencyme-A-esters
Endocrinology 84:1179 (1969)

19. Cohen,L.S., Elliott, W.C., Gorlin,R.: Measurement of myocardial blood flow using krypton 85
Am. J. Physiol. 206:997 (1964)

20. Cohn,K., Agmon,J., Gamble,R.W.: The antiarrhythmic effect of glucagon in digitalis toxicity (Abstr.)
Circulation 40 (suppl.III):60 (1969)

21. Cornblath,M., Morgan, H.F., Randle,P.J.: Glycogenolysis and phosphorylase activation by glucagon and anoxia in the perfused rat heart (Abstr.)
Fed. Proc. 20:85 (1961)

22. Cornblath,M., Randle, P.J.: Regulation of glycogenolysis in muscle: effects of glucagon and anoxia on lactate production, glycogen content and phosphorylase activity in the perfused rat heart
J. Biol. Chem. 238:1592 (1963)

23. Covell,J.W., Braunwald, E., Ross,J., Sonnenblick, E.H.: Studies of digitalis XVI. Effects on myocardial oxygen consumption
J. Clin. Invest. 45:1535 (1966)

24. Crockford,P.M., Porte, D., Wood,F.C., Williams, R.H.:
Effect of glucagon on serum insulin, plasma glucose, and free fatty acids in man
Metabolism 15:114 (1966)

25. Dole,V.P.:
A relation between NEFA in plasma and the metabolism of glucose
J. Clin. Invest. 35:150 (1956)

26. Dole,V.P., Meinertz,H.:
Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissue
J. Biol. Chem. 235:2595 (1960)

27. Doutheil,U.:
Untersuchungen am schlagenden Hundeherzen in situ über Hämodynamik und Vasomotorik des Koronarkreislaufes sowie die nutritive Myocarddurchblutung bei Perfusion von Koronararterien unter nicht pulsierendem Druck
Habil.Schrift München (1966)

28. Dreiling,D.A., Bierman, E.L., Debons,A.F., Eisbach,P., Schwartz,I.L.:
Effect of ACTH, hydrocortisone, and glucagon on plasma NEFA concentration in normal subjects and in patients with liver disease
Metabolism 11:572 (1962)

29. Elrick,H., Hlad,C.J., Witten,T.:
The enhancement of peripheral glucose utilization by glucagon
J. Clin. Invest. 34:1830 (1955)

30. Elrick,H.:
Glucagon and the regulation of carbohydrate metabolism
Nature 177:892 (1956)

31. Engel,F.L.: The influence of the endocrine glands on fatty acid and ketone body metabolism
Arch. Int. Med. 100:18 (1957)

32. Evans,J.R., Opie,L.H.: Interrelation of pyruvate and free fatty acid metabolism in the isolated rat heart (Abstr.)
Fed. Proc. 21:319 (1962)

33. Evans,J.R., Opie,L.H., Shipp,J.L.: Metabolism of palmitate acid in the perfused rat heart
Am. J. Physiol. 205:766 (1963)

34. Evans,J.R., Opie,L.H., Renold,A.E.: Pyruvate metabolism in the perfused rat heart
Am. J. Physiol. 205:971 (1963)

35. Exton,J.H., Park,C.R.: Gluconeogenesis in liver. (Effects of adrenalectomy, cortisol, and glucagon)
Fed. Proc. 24:537 (1965)

36. Exton,J.H., Corbin, J.G.: Differential effects of fatty acids and glucagon on gluconeogenesis and ketogenesis
Fed. Proc. 28:411 (1969)

37. Eymer,K.P., Schwarz,K., Weinges,K.F.: Verhalten der veresterten und nicht veresterten Fettsäuren unter Einfluß von Glukagon und Insulin beim Menschen
Klin. Wschr. 39:631 (1961)

38. Ezdinli,E.Z., Sokal, J.E.: Comparison of glucagon and epinephrine effects in the dog
Endocrinology 78:47 (1966)

39. Farah,A., Tuttle,R.: Studies of pharmacology of glucagon
J. Pharm. Exp. Ther. 129:49 (1960)

40. Foa,P.P., Galansino,G.: Glucagon: chemistry and function in health and disease
Thomas, Springfield/III (1962)

41. Glaviano,V.V.: Distribution and gradient of lactate between blood and heart muscle
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118:1155 (1965)

42. Glick,G., Parmley,W.W., Wechsel,A.S., Sonnenblick,E.H.: Glucagon, its enhancement of cardiac performance in the cat and dog and persistance of its inotropic action despite Beta-receptor blockade with propanolol
Circ. Res. 22:789 (1968)

43. Gold,H.K., Prindle,K. H., Levey,G.S., Epstein, S.E.: Effects of glucagon on the failing myocardium (Abstr.)
Circulation 40 (suppl.III):91 (1969)

44. Goldman,B.S., Sheverini, M.A., Gorman,C.K.: Effects of glucagon on total coronary blood flow (Abstr.)
Circulation 40 (suppl.III):91 (1969)

45. Goldschlager,N., Robin, E., Cowan,C.M., Leb,G., Bing,R.J.: The effect of glucagon on the coronary circulation in man
Circulation 40:829 (1969)

46. Grande,F., Prigge,W.F.: Glucagon infusion, plasma free fatty acid, and triglycerides, blood sugar, and liver lipids in birds
Am. J. Physiol. 218:1406 (1970)

47. Greenberg,B.H., Tsakiris,A.G., Moffit,E.A., Frye,R.L.: Hemodynamic and metabolic effects of glucagon in patients with valvular heart diseases (Abstr.)
Am. J. Cardiol. 23:116 (1969)

48. Greenburg,A.G., Pickleman,J.R., Paloyan,E.: Glucagon, calcium and cardiac action (Abstr.) Circulation 40 (suppl.III):96 (1969)

49. Greenspan,K., Edmands, R.E., Fisch,C.: Electrophysiologic aspects of glucagon inotropy (Abstr.) Am. J. Cardiol. 23:116 (1969)

50. Grodsky,G.M., Bennet, U.: Effect of glucose "pulse", glucagon, and the cations Ca^{++}, Mg^{++}, and K^{+} on insulin secretion in vitro J. Clin. Invest. 45:1018 (1966)

51. Gruen,F., Kleinfeld,M.: Action of glucagon on cultured heart cells (Abstr.) Circulation 40 (suppl.III):98 (1969)

52. Gudbjarnason,S., Bing, R.J.: The redox-potential of lactate-pyruvate system in blood as an indicator of the functional state of cellular oxidation Biochim. Biophys. Acta 60:158 (1962)

53. Gudbjarnason,S., Hayden,R.O., Wendt,V.E., Stock,T.B., Bing,R.J.: Oxidation - reduction in heart muscle (Theoretical and clinical considerations) Circulation 26:937 (1962)

54. Henderson,A.H., Craig, R.J., Gorlin,R., Sonnenblick,E.H.: Lactate and pyruvate kinetics in heart muscle Am. J. Cardiol. 23:118 (1969)

55. Henneman,D.H., Shoemaker,W.C.: Effect of glucagon and epinephrine on regional metabolism of glucose, pyruvate, lactate, and citrate in normal conscious dogs Endocrinology 68:389 (1961)

56. Herd,J.A., Hollenberg, Thornbern,G.D., Kopald, H.H., Borger,A.C.:
Myocardial blood flow determined with krypton 85 in unanesthetized dogs
Am. J. Physiol. 203:122 (1962)

57. Hirche,H.J., Röhner,G.:
Änderung der Substrataufnahme des Herzmuskels bei induzierter Änderung der arteriellen Substratkonzentration
Pflügers Arch. 278:408 (1963)

58. Hohorst,H.J.:
L-(+)-Laktatbestimmung mit Laktatdehydrogenase und DPN
Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim, S.266 (1962)

59. Huckabee,W.E.:
Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism.
I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation
J. Clin. Invest. 37:244 (1958)

60. Keul,J., Krauss,H., Overbeck,W., Doll,E., Fleer,U.:
Beziehungen zwischen arterieller Substratkonzentration und arterio-venöser Differenz bei keine Arbeit leistenden menschlichen Herzen
Klin. Wschr. 42:898 (1964)

61. Kibbler,R.E., Taylor, W.J., Myers,J.D.:
The effect of glucagon on net splanchnic balances of glucose, amino acid nitrogen, urea, ketones and oxygen in man
J. Clin. Invest. 43:909 (1964)

62. Kock,N.G., Tibblin, S., Schenk,W.G.:
Hemodynamic responses to glucagon: an experimental study of central, visceral and peripheral effects
Ann. Surg. 171:373 (1970)

63. Krasnow,N., Neill,W.A., Messer,J.V., Gorlin,R.: Myocardial lactate and pyruvate metabolism
J. Clin. Invest. 41:2075 (1962)

64. Krayenbühl,H.P.: Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels
S. Karger, Basel, New York (1969)

65. Kreisberg,R.A., Williamson,J.R.: Metabolic effects of glucagon in the perfused rat heart
Am. J. Physiol. 207:721 (1964)

66. Kuschke,H.J., Klusmann, H., Schölkens,B.: Untersuchungen über die Wirkung von Glukagon auf das sympathoadrenale System des Menschen
Klin. Wschr. 44:1297 (1966)

67. Lang,S., Goldstein, M.S., Levine,R.: Influence of the liver on uptake of glucose by extrahepatic tissues
Am. J. Physiol. 177:447 (1954)

68. LaRaia,P.J., Craig, R.J., Reddy,W.J.: Glucagon: effect on adenosine-3',5'-monophosphate in the rat heart
Am. J. Physiol. 215:968 (1968)

69. LaRaia,P.J., Craig, R.J., Reddy,W.J.: Glucagon: biochemical mechanism and contractility effects in the heart (Abstr.)
Am. J. Cardiol. 21:107 (1968)

70. Lefebvre,P.: The physiological effect of glucagon on fatmobilisation (Abstr.)
Diabetes 15:917 (1966)

71. Lefebvre,P., Luyckx,A.: Glucagon et metabolisme du tissu adipeux
J. Ann. Diabét. l'Hotel-Dieu.
Editions Medicales Flammarion.
Paris (1967)

72. Levey,G.S., Epstein,S.E.: Activation of adenyl cyclase by glucagon in cat and human heart Circ. Res. 24:151 (1968)

73. Levey,G.S., Prindle, K.H., Epstein,S.E.: Effects of glucagon on adenyl cyclase activity in the left and right ventricle and liver in experimentally produced isolated right heart failure (Abstr.) Clin. Res. 18:317 (1970)

74. Linhart,J.W., Barold, S.S., Cohen,L.S., Hildner,F.J., Samet,P.: Cardiovascular effects of glucagon in man Am. J. Cardiol. 22:706 (1968)

75. Linke,A.: Über die synergistische Wirkung von Glukagon und Insulin auf die periphere Zuckerverwertung bei gesunden, diabetischen und leberkranken Menschen Mod. Probl. Pädiatr. 4:298 (1959)

76. Lippmann,H.G., Klenke, M., Mohnike,G.: Glukagon als Synergist des Insulin Naturwissensch. 53:309 (1966)

77. Lipski,J.J., Kaminsky, D.M., Donoso,E., Friedberg,C.K.: The electrophysiologic properties of glucagon on the normal canine heart (Abstr.) Am. J. Cardiol. 23:124 (1969)

78. Löffler,G., Weinges, K.F., Kettl,H.: Mechanismen lipolytischer Vorgänge im Fettgewebe. Vergleichende Untersuchungen über die hormonelle Beeinflussung der Lipase und Phosphorylase in vitro Klin. Wschr. 44:1085 (1966)

79. Lotto,A., Sanna,P., Lamato,B., Bossi,M.: Use of glucagon in congestive heart failure with digitalis toxicosis Vortr. 6th World Congress of Cardiology, London (1970)

80. Lucchesi,B.R.: Cardiac actions of glucagon
Circ. Res. 22:777 (1968)

81. Lucchesi,B.R., Stutz, D.R., Winfield,R.A.: Glucagon, its enhancement of atrioventricular nodal pacemaker activity and failure to increase ventricular automaticity in dogs
Circ. Res. 25:183 (1969)

82. Manchester,J.H., Parmley,W.W., Matloff,J.M., Leidtke,A.J., LaRaia,P. J., Herman,M.V., Sonnenblick,E.H., Gorlin,R.: Effects of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and dog
Circulation 41:579 (1970)

83. Matson,W.A., March,J. E., Klein,S.W.: Cardiovascular effects of intraveneous glucagon in man (Abstr.)
Circulation 38 (suppl.VI):132 (1968)

84. Mayer,S.E., Namm,D. H., Rice,L.: Effect of glucagon on cyclic 3',5'-AMP, phosphorylase activity and contractility of heart muscle of the rat
Circ. Res. 26:225 (1970)

85. Mellanby,J., Williamson,D.M.: Acetacetat
Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim, S. 454 (1962)

86. Michio Ui, Park,C.R.: Glucagon activation of the citric acid cycle (Abstr.)
Fed. Proc. 28:723 (1969)

87. Miller,L.L.: Direct actions of insulin, glucagon and epinephrine on the isolated perfused rat liver
Fed. Proc. 24:737 (1965)

88. Moir,T.W., Nayler, W.G.: Coronary vascular effects of glucagon in the isolated dog heart
Circ. Res. 26:29 (1970)

89. Morgan,H.E., Neely,J. R., Wood,R.E., Liébecq, C., Park,C.R., Liebermeister,H.: Factors affecting glucose transport in heart muscle and erythrocytes
Fed. Proc. 24:1040 (1965)

90. Olson,R.E.: Effect of pyruvate and acetacetate on the metabolism of fatty acids by the perfused rat heart
Nature 195:597 (1962)

91. Olson,R.E., Hoeschen,R.J.: Utilisation of endogeneous lipid by the isolated rat heart
Biochem J. 103:796 (1967)

92. Opie,L.H.: The lactate gradient in the isolated perfused rat heart
Persönliche Mitteilung

93. Parmley,W.W., Glick, G., Sonnenblick,E.H.: Cardiovascular effects of glucagon in man
New Engl. J. Med. 279:12 (1968)

94. Parmley,W.W., Manchester, J.H., Leidtke,A.J., LaRaia,P.J., Matloff,J.M., Herman,M.V., Sonnenblick, E.H., Gorlin,R.: Effects of glucagon on myocardial energetics (Abstr.)
Circulation 40 (suppl.III): 159 (1969)

95. Peters,J.P., van Slyke,D.D.: Quantitative clinical chemistry
Vol. III (Methods) S.164 (1932)

96. Pincus,J., Grice,M.S., Dunn,M., Rutman,J.R.: Effect of glucagon on deposition of muscle glycogen
Am. J. Physiol. 183:413 (1955)

97. Pryor,J., Betke,J.: The action of adenosine 3',5'-monophosphate on the incorporation of leucin into liver proteins
Biochim. Biophys. Acta 43:556 (1960)

98. Puri, P.S., Bing,R.J.: Effects of glucagon on myocardial contractility and hemodynamics in acute experimental myocardial infarction. Basis for its possible use in cardiogenic shock Am. Heart J. 78:660 (1969)

99. Reagan,T.J., Lehan, R.H., Henneman,D.H., Behar,A., Hellems, H.K.: Myocardial metabolic and contractile response to glucagon and epinephrine J. Lab. Clin. Med. 63:638 (1964)

100. Renold,A.E., Vecchio, D.: Insulin release induced by glucagon and sulfonylureas in organ cultures of fetal rat pankreas J. Clin. Invest. 45:1061 (1966)

101. Robison,G.A., Exton, J.H., Park,C.R., Sutherland,E.W.: Effect of glucagon and epinephrine on cyclic adenosine-monophosphate levels in rat liver Fed. Proc. 26:257 (1967)

102. Ross,G.: Cardiovascular effects of glucagon (Abstr.) Circulation 40 (suppl.III): 174 (1969)

103. Ross,R.S., Ueda,K., Lichtlen,P.R., Rees, J.R.: Measurement of myocardial blood flow in animals and in man by selective injection of radioactive inert gas into the coronary arteries Circ. Res. 15:28 (1964)

104. Ross,R.S.: Anatomic and physiologic considerations in measurement of myocardial blood flow Circulation 32:630 (1965)

105. Rossi,E.: Glukagon beim stoffwechselgesunden Jugendlichen
Mod. Probl. Pädiatr. 4:269 (1959)

106. Rudolph,W.: Untersuchungen über die Substratversorgung des menschlichen Herzens unter besonderer Berücksichtigung hormoneller Einflüsse
Habil. Schrift München (1962)

107. Rudolph,W., Bernsmeier, A., Henselmann,L., Baedeker,W.B., Hofmann,H.: Die Wirkung von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido(5,4-d)pyrimidin auf die Koronardurchblutung, die Sauerstoffextraktion und die Substratextraktion des menschlichen Herzens
Klin. Wschr. 42:667 (1964)

108. Rudolph,W., Maas,D., Richter,J., Hasinger, F., Hofmann,H., Dohrn, P.: Über die Bedeutung von Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat im Stoffwechsel des menschlichen Herzens
Klin. Wschr. 43:445 (1965)

109. Rudolph,W., Meixner, L., Künzig,H.J.: Pharmakodynamische Beeinflussung von Koronardurchblutung und Stoffwechsel des menschlichen Herzens
Klin. Wschr. 45:333 (1967)

110. Rudolph,W., Diezel,R., Sebening,F., Dietze,G.: Der Einfluß von Adrenalin auf den Stoffwechsel des menschlichen Herzens
I. Untersuchungen über Koronardurchblutung, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe des Myocards
Ärztl. Forsch. 22:82 (1968)

111. Rudolph,W., Diezel,R., Sebening,F., Dietze,G.: Der Einfluß von Adrenalin auf den Stoffwechsel des menschlichen Herzens
II. Untersuchungen über die myocardiale Aufnahme von Glukose, Laktat, Pyruvat, nicht veresterten Fettsäuren und Aminosäuren
Ärztl. Forsch. 22:90 (1968)

112. Rudolph,W., Hauer,G.: Der Stoffwechsel des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Insulin
I. Untersuchungen über Koronardurchblutung, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe des Myocards
Klin. Wschr. 47:486 (1969)

113. Rudolph,W., Hauer,G., Dietze,G.: Der Stoffwechsel des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Insulin
II. Untersuchungen über die myocardiale Aufnahme von Glukose, Laktat und Pyruvat
Klin. Wschr. 47:814 (1969)

114. Rudolph,W., Hauer,G.: Der Stoffwechsel des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Insulin
III. Untersuchungen über die myocardiale Aufnahme der nicht veresterten Fettsäuren, Ketonkörper und Aminosäuren
Klin. Wschr. 48:154 (1970)

115. Rudolph,W., Marko,I., Baubkus,H., Müller-Seydlitz,P., Gadomski,M., Posse,P., Gulde,M., Jetschgo,G.: Koronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Hexobendin
Arzneim.Forsch. 20:637 (1970)

116. Rudolph,W., Marko,I.: Arterielle und koronarvenöse Kohlendioxidkonzentration sowie der respiratorische Quotient des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Hexobendin
Arzneim.Forsch. (im Druck)

117. Rudolph,W., Marko,I.: Der Substratstoffwechsel des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Hexobendin
Arzneim.Forsch. (im Druck)

118. Rutman,J.Z., Pincus, I.J., Brown,L., Scott,M.: Effect of HGF on acidosis and liver lipids in intact and depancreatized dogs
Fed. Proc. 12:121 (1953)

119. Samols,E., Marri,G., Marks,V.: Promotion of insulin secretion by glucagon
Lancet 1965/II : 415

120. Samols,E., Marri,G., Marks,V.: Interrelationship of glucagon, insulin and glucose.
The insulinogenic effect of glucagon
Diabetes 15:855 (1966)

121. Sarcione,E.J., Sokal, J.E., Gersi,K.E.: Relationship of the adrenal medulla to the hyperglycemic effect of glucagon
Endocrinology 67:337 (1960)

122. Sarcione,E.J., Buck,N., Sokal,J.E., Mehlmann, B., Knoblauch,E.: Elevation of plasma epinephrine levels produced by glucagon in vivo
Endocrinology 72:523 (1963)

123. Schimassek,H., Mitzkat,H.J.: Über eine spezifische Wirkung des Glukagon auf die Embden-Meyerhof-Kette in der Leber
Biochem. Z. 337:510 (1963)

124. Schwamm,H.A., Rossi,E.: Die periphere Glukoseverwertung nach intravenöser Glukagonbelastung
Helv. Paediat. Acta 12:361 (1957)

125. Scian,L.F., Westermann, C.D., Verdesca,A.S., Hilton,J.G.: Adrenocortical and medullary effects of glucagon
Am J. Physiol. 199:867 (1960)

126. Sharma,G.V., Kumar,R., Molokluce,F., Inamdar, A.N., Hood,W.B., Messer,J.V.: Effect of glucagon on myocardial metabolism and performance in the intact awake dog (Abstr.)
Clin. Res. 18:328 (1970)

127. Shoemaker,W., van Itallie,T.: The hepatic response by glucagon in the unanesthetized dog
Endocrinology 66:260 (1960)

128. Slein,M.W.: D-Glukose-Bestimmung mit Hexokinase und Glukose-Phosphat-Dehydrogenase
Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim s.117 (1962)

129. van Slyke,D.D., Neil,J.M.: Determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement
J. Biol. Chem. 61:523 (1924)

130. Sokal,J.E.: Effect of glucagon on gluconeogenesis by the isolated perfused rat liver
Endocrinology 78:538 (1966)

131. Sonnenblick,E.H., Parmley,W.W., Matloff,J.M.: Hemodynamik effects of glucagon after prothetic valve replacement (Abstr.)
Circulation 38 (suppl.VI): 132 (1968)

132. Sonnenblick,E.H., Ross,J., Braunwald,E.: Oxygen consumption of the heart. Newer concepts of its multifactoral determination Am. J. Cardiol. 22:328 (1968)

133. Stauch,M., Schäfer, N., Lossnitzer,K.: Die Wirkung von Glukagon auf Hämodynamik bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz Vortr. 36. Tag. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch., Bad Nauheim (1970)

134. Steiner,C., Wit,A.L., Damato,A.N.: Effects of glucagon on atrioventricular conduction and ventricular automaticity in dogs Circ. Res. 24:167 (1969)

135. Stuhlfauth,K., Zöllner,N.: Der Einfluß von Fruktose auf den Gehalt des Serums an nicht veresterten Fettsäuren Klin. Wschr. 37:1162 (1959)

136. Sutherland,E.W., Cori,C.F.: Effect of hyperglycemic-glycogenolytic factor and epinephrine on liver phosphorylase J. Biol. Chem. 188:531 (1951)

137. Sutherland,E.W., Rall,T.W.: The relation of adenosine-3',5'-phosphate and phosphorylase to the action of catecholamines and other hormones Pharmacol. Rev. 12:265 (1960)

138. Unger,R.H., Eisentraut,A.M.: Studies of the physiologic role of glucagon Diabetes 13:563 (1964)

139. Vander-Ark,C.R., Reynolds,E.W.: Continuous infusion of glucagon in cardiogenic shock (Abstr.) Circulation 40 (suppl.III): 206 (1969)

140. Vaughan,M.: Effect of hormones on glucose metabolism in adipose tissue J. Biol. Chem. 236:2196 (1961)

141. Weber,B.: Insulin response to glucagon Lancet 1968/I : 49

142. Weinges,K.F.: Die Wirkung des Glukagons auf die Gesamtaminosäuren im Serum Naunyn-Schiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 237:17 (1959)

143. Weinges,K.F.: Der Einfluß eines protrahiert wirkenden Glukagons auf den Blutzucker, das anorganische Serumphosphat und die Gesamtaminosäuren im Serum Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 237:22 (1959)

144. Weinges,K.F., Schwarz,K.: Der Einfluß von Glukagon, Insulin und Glukose auf die freien 17-Hydroxycorticosteroide im Plasma beim Menschen Klin. Wschr. 38:792 (1960)

145. Weinges,K.F.: Glukagon Biochemie und Klinik, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968)

146. Whitehouse,F.W., James,T.N.: Chronotropic action of glucagon on the sinus node Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122: 823 (1966)

147. Whitsitt,L.S., Effects of beta-receptor blockade and glucagon on the atrio-ventricular transmission system in the dog Circ. Res. 23:585 (1968)

148. Whitty,A.J., Shima,K., Trubow,M., Foa,P.P.: Effect of glucagon on serum FFA in normal and depancreatized dogs
Fed. Proc. 26:257 (1967)

149. Williams,B.J., Mayer,S.E.: Glycogensynthetase of heart muscle
Fed. Proc. 24:151 (1965)

150. Williams,J.F.: Glucagon and the cardiovascular system
Ann. Int. Med. 71:419 (1969)

151. Williams,J.F., Childress,R.H., Chip,J. N., Border,J.F.: Hemodynamik effects of glucagon in patients with heart disease
Circulation 39:38 (1969)

152. Williamson,D.M., Mellanby,J.: D-(-)-ß-Hydroxybutyrat
Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim S. 459 (1962)

LEBENSLAUF

Am 2. August 1945 wurde ich, Joachim Jehle, als Sohn des Molkereidirektors Luitpold Jehle und seiner Gattin, Frau Alma Jehle, geb. Kessemeier, in Zeitz geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Zeitz und der Oberrealschule mit Gymnasium in Memmingen legte ich im Juli 1965 die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Medizin erfolgte an den Universitäten Würzburg und München.